

**Auswirkungen einer Volumenersatztherapie auf
Makro- und Mikrozirkulation und deren Regulatoren.
Ein Vergleich von Hydroxyethylstärke und
Humanalbumin beim kritisch kranken Patienten.**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Papsdorf, Michael
aus Gießen

Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie
Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Hempelmann

Gutachter: Prof. Dr. Boldt

Gutachter: PD Dr. Birk

Tag der Disputation: 04.05.2005

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben,, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

1. Einleitung	3
2. Methodik	6
2.1 Patienten	6
2.2 Prospektive Gruppeneinteilung	6
2.3 Scoringsysteme	8
2.4 Intensivtherapie	9
2.5 Verwendete kolloidale Volumenersatzmittel	11
2.6 Datenerhebung	12
2.7 Invasives hämodynamisches Monitoring und Oxygenation	13
2.8 Labormethoden	16
2.9 Bestimmung von Vasopressin/Antidiuretischem Hormon (ADH)	18
2.10 Bestimmung des Atrialen Natriuretischen Peptids (ANP)	20
2.11 Bestimmung des Endothelins	22
2.12 Bestimmung von 6-Keto-Prostaglandin- $F_{1\alpha}$	24
2.13 Bestimmung der Katecholamine	27
2.14 Bestimmung des intramucosalen pH-Wertes des Magens (pHi)	29
2.15 Lidocain-Metabolisierung zur Leberfunktionsprüfung (MEGX)	30
2.16 Statistik	30
3. Ergebnisse	31
3.1 Biometrische Daten	31
3.2 Volumenbedarf vor Studienaufnahme	32
3.3 Volumenbilanz kumulativ	32
3.4 Katecholaminbedarf	33
3.5 APACHE-II Score	34
3.6 Mittlerer arterieller Druck (MAP)	35
3.7 Herzfrequenz (HF)	36
3.8 Herzindex/Cardiac index (CI)	37
3.9 Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP)	38
3.10 Pulmonalarterieller Verschlußdruck (PCWP)	39
3.11 Systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI)	40
3.12 Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF)	41
3.13 Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Volumenindex (RVEDVI)	42
3.14 Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex (RVESVI)	43
3.15 Zentraler Venendruck (ZVD)	44

3.16 Oxygenationsquotient: PaO_2/FiO_2	45
3.17 Sauerstofftransportkapazitätindex (DO_2I)	46
3.18 Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I)	47
3.19 Intramukosale pH-Wert (pHi)	48
3.20 Antidiuretisches Hormon (ADH)	49
3.21 Endothelin	50
3.22 Adrenalin	51
3.23 Noradrenalin	52
3.24 Atriales natriuretisches Peptid (ANP)	53
3.25 6-Keto-Prostaglandin- $F_{1\alpha}$	54
3.26 Monoethylglycinxylidid-Test (MEGX)	55
4. Diskussion	56
4.1 Volumenersatz bei kritisch kranken Patienten	56
4.2 Patientengruppen	62
4.3 Pathophysiologie der entzündlichen Reaktion	65
4.4 Physiologische Grundlagen der Kreislaufs- und Durchblutungsregulation	66
4.5 Hämodynamisches Monitoring	69
4.6 Oxygenation	71
4.7 Magenmukosa Tonometrie – Gastraler pH-Wert (pHi)	72
4.8 Katecholamine	74
4.9 Prostaglandin- I_2 (PGI_2 , Prostazyklin)	75
4.10 Atriales Natriuretisches Peptid (ANP)	76
4.11 Adiuretin (ADH)/Vasopressin	79
4.12 Endothelin	80
4.13 MEGX-Test zur Beurteilung der Leberfunktion	82
5. Schlussfolgerungen	84
6. Zusammenfassung	86
7. Summary	89
8. Literaturverzeichnis	91
9. Anhang	107
10. Nachwort	112
11. Lebenslauf	113

1. Einleitung

Bei kritisch Kranken ist häufig eine intravasale Hypovolämie anzutreffen. Diese geht mit einer gestörten Makro- und Mikrozirkulation einher. Die intravasale Hypovolämie aktiviert eine Reihe physiologischer Kompensationsmechanismen und inadäquat behandelt führt sie letztlich zur Schädigung des Organismus. Ziel einer Volumenersatztherapie ist es über ein adäquates intravasales Flüssigkeitsvolumen eine suffiziente Organ- und Gewebepерfusion zu gewährleisten, um auf die gestörte Makro- und Mikrozirkulation Einfluss nehmen zu können (138,141).

Die physiologische Kreislauf- und Durchblutungsregulation ist komplex und erfolgt über verschiedene Mechanismen. Übergeordnete Zentren des Nervensystems überwachen den arteriellen Blutdruck sowie das zirkulierende Blutvolumen und beeinflussen über sympathische Nervenfasern die Pumpfunktion des Herzens sowie die Gefäßweite in den verschiedenen Organstromgebieten. Die über die sympathikoadrenergen Nervenfasern vermittelten Wirkungen werden über die im Blut zirkulierenden Katecholamine ergänzt.

Im Bereich der Mikrozirkulation werden die nervalen Steuerungsmechanismen durch myogene, metabolische und endotheliale Kontrollmechanismen moduliert, um die Durchblutung dem lokalen Bedarf anzupassen. Das Gefäßendothel nimmt hierbei eine zentrale Rolle ein, indem es vasoaktive Substanzen synthetisiert und freisetzt. Für die Pathogenese der Zirkulationsstörung bei kritisch Kranken sind diese vasoaktiven Substanzen von großer Bedeutung, insbesondere der Endothelin - derived - relaxing - factor (Stickstoffmonoxid, NO), das Prostazyklin, der Endothelium - derived -hyperpolarizing - factor (EDHF) sowie verschiedene Endotheline (130,206). Die oben dargestellten Regulationsmechanismen wirken unmittelbar und kurzfristig. Über eine Beeinflussung der renalen Flüssigkeitsausscheidung wird hingegen langfristig das intravasale Flüssigkeitsvolumen verändert und Einfluß auf die Makro- und Mikrozirkulation genommen. Das Antidiuretische Hormon (ADH) und das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) führen zu einer Zunahme des intravasalen Volumens. Das Natriuretische Peptid (ANP) ist ihr physiologischer Gegenspieler und bewirkt eine Abnahme des zirkulierenden Volumens (189).

Im klinischen Alltag ist das primäre Ziel einer Volumentherapie die Stabilisierung der Makrozirkulation, die über Messung des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des zentralen Venendrucks erfasst werden kann. Beim kritisch kranken Patienten ist sie jedoch kein Garant für eine suffiziente Organ- und Gewebedurchblutung (162).

Im Bereich der Mikrozirkulation kommt es durch Perfusionsverteilungsstörungen im Sinne funktioneller Shunts zu einer Heterogenität der Kapillardurchblutung. Gewebe werden partiell überperfundiert auf Kosten minderperfundierter oder völlig ausgeschalteter Regionen. Dieses Perfusionsdefizit führt zur Gewebhypoxie, die als ein wichtiger Faktor in der Entwicklung des Multiorganversagens gilt (159).

Durch ein invasives hämodynamisches Monitoring können weiterreichende Informationen gewonnen werden, welche über die lokale Perfusion einzelner Organe und Gewebe jedoch wenig aussagen. Daher scheint ein direktes Monitoring einzelner Organe von besonderer Relevanz zu sein (69). Das Hepatosplanchnikusgebiet ist in der Pathogenese der Sepsis von besonderer Bedeutung. Der Gastrointestinaltrakt ist auf Grund seiner Anatomie vulnerabel gegenüber Hypoxie und Ischämie (57). Die hypoxisch geschädigte Darmwand kann über den Mechanismus der Translokation von Bakterien und Toxinen ein septisches Geschehen induzieren und unterhalten (58). Mit der tonometrischen Bestimmung des pH-Wertes der gastrointestinalen Mukosa (pHi) besteht die Möglichkeit, ein Perfusionsdefizit und ein damit einhergehendes Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Mukosa zu erfassen (129). Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan liegt im direkten Abstromgebiet des Darmes. Hier findet die Detoxifikation der anfallenden Bakterien und Toxine statt, wobei Makrophagen aktiviert und zur Synthese zahlreicher Mediatoren angeregt werden. Hypoxie und Ischämie verstärken diesen Prozeß (103). Die aktuelle Leberfunktionsleistung kann über den Monoethylglycinoxylid-Test (MEGX) erfasst werden, der wesentlich vom hepatischen Blutfluss abhängig ist (144,145). Mit diesen beiden beschriebenen Untersuchungsmethoden (pHi-Wert-Bestimmung und MEGX-Test) ist es somit möglich, Störungen der Perfusion und Funktion im Hepatosplanchnikusgebiet zu erfassen.

Zur Therapie eines Volumenmangels stehen kristalloide und kolloide Volumenersatzlösungen zur Verfügung. Kristalloide Volumenersatzlösungen werden innerhalb weniger Minuten zum größten Teil ins Interstitium verschoben (10). Beim Ersatz ausgeprägter Volumenverluste können sie daher zu einer Volumenüberladung des interstitiellen Raumes führen. Kolloide Volumenersatzmittel sind hochmolekulare Substanzen, die nicht frei durch intakte Kapillarwände diffundieren können, so dass diese Volumenersatzmittel primär im Intravasalraum verbleiben. Im Gegensatz zu den kristalloiden Volumenersatzlösungen können sie Wasser aus dem Interstitium mobilisieren und intravasal binden und führen sie zu einer über einen längeren Zeitraum andauernden hämodynamischen Stabilisierung (5,41).

Humanalbumin (HA) gilt aufgrund seiner natürlichen Herkunft und seiner physiologischen Funktionen als nahezu idealer Volumenersatz. Unter dem steigenden Kostendruck im Gesundheitswesen stellt sich unweigerlich die Frage nach geeigneten, kostengünstigeren und dennoch für den Patienten sicheren Alternativen. Hydroxyethylstärke (HES) ist aufgrund seines günstigen pharmakokinetischen Profils und seiner guten Verträglichkeit das in Deutschland zur Zeit am meisten verwendete künstliche kolloidale Volumenersatzmittel (3).

1.1 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es zu klären, ob Hydroxyethylstärke beim kritisch kranken Patienten ein alternatives Volumenersatzmittel zu Humanalbumin darstellt. Wir untersuchten hierbei insbesondere das Verhalten der Makro- und Mikrozirkulation und deren Regulatoren sowie die Perfusion des Hepatosplanikusgebietes. Das Interesse galt nicht nur den Kurzzeit- sondern auch den Langzeiteffekten der Volumenersatzmittel, so dass wir einen Untersuchungszeitraum von 5 Tagen wählten. Die Wirkung der unterschiedlichen kolloidalen Volumenersatzlösungen (HES versus HA) wurde an einem Patientenkollektiv von Sepsis- sowie Traumapatienten unabhängig voneinander untersucht.

2. Methodik

2.1 Patienten

Es wurden insgesamt 60 Patienten in die Studie eingeschlossen: 30 polytraumatisierte Patienten und 30 Patienten, die in der Folge von postoperativen Komplikationen ein septisches Krankheitsbild entwickelten. Gemäß den Richtlinien der Ethik-Kommission wurden die Angehörigen der Patienten über die Studie aufgeklärt, nach Vorliegen des Einverständnisses wurden die Patienten dem Studienplan zugeführt.

2.2 Prospektive Gruppeneinteilung

Die Gruppeneinteilung erfolgte prospektiv randomisiert in zwei Gruppen. Der Einschluß in die Studie erfolgte in Unkenntnis der Gruppenzuteilung („allocation concealment“).

A. Patientenkollektiv „Polytrauma“

1. Gruppe (n=15): Behandlung mit 10% Hydroxyethylstärke 200/0.5 (HES)

2. Gruppe (n=15): Behandlung mit 20% Humanalbumin (HA)

B. Patientenkollektiv „Sepsis“

3. Gruppe (n=15): Behandlung mit 10% Hydroxyethylstärke 200/0.5 (HES)

4. Gruppe (n=15): Behandlung mit 20% Humanalbumin (HA)

2.2.1 Polytraumatisierte Patienten

Der Begriff „Polytrauma“ definiert eine Mehrfachverletzung, d.h. eine gleichzeitig entstandene Verletzung verschiedener Körperregionen oder Organsysteme, von denen wenigstens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer Verletzungen vital bedrohlich ist (195). Trauma-Patienten wurden erst nach hämodynamischer Stabilisierung in die Studie aufgenommen. Das Zeitintervall zwischen initialem chirurgischem Eingriff und dem Beginn der Studie betrug mehr als 12 und weniger als 24 Stunden.

2.2.2 Patienten mit postoperativer Sepsis

Die Diagnose einer postoperativen Sepsis erfolgte nach den Richtlinien der „American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)“ (1). Gemäß der Konsensus-Konferenz mußten zur Diagnose einer

manifesten Sepsis zwei oder mehr der folgenden, durch eine Infektion ausgelösten systemischen Antwortreaktionen des Organismus vorliegen:

- ➔ Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- ➔ Herzfrequenz > 90 Schläge/min
- ➔ Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- ➔ Leukozytenzahl $> 12000/\mu\text{l}$, $< 4000/\mu\text{l}$ oder mehr als 10% unreife Formen

Die Veränderung der Parameter dürfen nicht Ausdruck einer Medikamenten-induzierten Änderung der Ausgangswerte sein.

2.2.3 Ausschlußkriterien

Neurochirurgische und kardiochirurgische Patienten, die aufgrund von postoperativen Komplikationen ein septisches Krankheitsbild entwickelten, wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso Patienten, die während der Studie hämodialysepflichtig wurden.

Patienten, die zu Beginn der Studie folgende Organfunktionsstörungen hatten, wurden nicht in die vorliegende Studie aufgenommen.

1. Nierenfunktionsstörungen: Serumkreatinin > 2.0 mg/dl
 Serumharnstoff > 150 mg/dl
 Urinausscheidung $< 20\text{ml/h}$
2. Leberfunktionsstörungen: GOT, GPT > 40 U/l
3. Gerinnungsstörungen: PTT > 48 sec, Quick < 60 %
 Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{l}$
4. Patienten mit septischen Schock gemäß der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz (1).

2.3 Scoringsysteme

Scoringsysteme werden in der Medizin angewandt um Schwere, Prognose oder die Therapie von Erkrankungen einzuschätzen. In der vorliegenden Studie wurde der **Injury Severity Score (ISS)** zur initialen Bestimmung der Verletzungsschwere verwendet. Zudem wurde der **Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II)** zu jedem Messzeitpunkt bestimmt.

2.3.1 Injury Severity Score (ISS)

Der ISS bewertet die maßgeblich verletzten Körperregionen entsprechend ihrer Schwere nach Punkten. Die Skala reicht von 0 Punkte für unverletzt, bis zu 5 Punkten für schwere Verletzung mit ungewisser Prognose (8). Die mit Punkten bewerteten Körperregionen sind:

- ➔ Kopf, Hals
- ➔ Thorax
- ➔ Abdomen
- ➔ Extremitäten
- ➔ Allgemein (Haut und Weichteile)

Die Punktwerte der drei am schwersten verletzten Regionen werden quadriert und addiert um eine lineare Skala zu vermeiden. Der maximal mögliche ISS beträgt 75. Alle Patienten mit einem $ISS > 18$ gelten als polytraumatisiert, da mit mindestens zwei schwergradigen Verletzungen oder der Kombination aus einer lebensbedrohlichen und einer geringgradigen Verletzung ein Punktwert von 18 erreicht wird.

2.3.2 Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II)

Der APACHE-II Score wird zur Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung von Patienten herangezogen, die auf internistischen oder chirurgischen Intensivstationen behandelt werden. Hierzu werden täglich 11 physiologische Parameter gemessen und deren Abweichung von der Norm abgestuft bewertet (siehe z.B. Tab. 1: gemessene Temperatur $39,5\text{ °C} = 3$ Punkte). Der APACHE-Score ergibt sich aus der Punktsomme dieser Parameter. Zu den Punkten aus den physiologischen Parametern werden noch Punkte für Alter und chronische Erkrankungen hinzuaddiert (Tab. 2).

Parameter / Punkte	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatur	≥41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤29,9
Arterieller Mitteldruck	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49
Herzfrequenz	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤39
Atemfrequenz	≥50	35–49		24–34	12–24	10–11	6–9		≤5
A-aDO ₂ *	≥500	350–499	200–349		<200				
Pa O ₂ **					>70	61–70		55–60	<55
Arterieller pH	≥7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
Serum HCO ₃ - ***	≥52	41–51,9		32–40,9	22–21,9		18–21,9	15–17,9	<15
Serum Natrium	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤110
Serum Kalium	≥7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Serum Kreatinin	≥3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leukozytenzahl	≥40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1

* wenn FiO₂ > 0,5; ** wenn FiO₂ < 0,5; *** wenn keine arteriellen Blutgase vorhanden

Tab. 1: APACHE-II-Scoring-System

Punkte	0	2	3	5	6
Alter (Jahre)	< 44	45-54	55-64	65-74	>75

Tab. 2: Altersbewertung

Patienten mit chronischen Erkrankungen, die nicht operabel sind oder notfallmäßig operiert werden müssen, bekommen 5 Punkte. Elektiv operierte Patienten bekommen 2 Punkte.

2.4 Intensivtherapie

2.4.1 Monitoring

Alle Patienten wurden invasiv überwacht, es erfolgte eine kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie sowie EKG-Ableitung. Zur Optimierung der Intensivtherapie wurden regelmäßige hämodynamische Messungen über einen Pulmonalkatheter durchgeführt.

2.4.2 Analgosedierung

Alle Patienten wurden entsprechend ihres Körpergewichtes mit einer Kombination aus Midazolam und Fentanyl über Perfusor analgosediert.

2.4.3 Beatmung

Alle Patienten waren innerhalb des Untersuchungszeitraums beatmungspflichtig. Sie wurden kontrolliert beatmet (Servo 300®, Siemens, Erlangen, Deutschland). Dabei wurde der arterielle Sauerstoffpartialdruck (paO_2) zwischen 80 und 130 mmHg, der Partialdruck von Kohlendioxid (paCO_2) zwischen 38 und 48 mmHg gehalten.

2.4.4 Transfusion von Blutkomponenten

Um eine ausreichende Sauerstofftransportkapazität zu gewährleisten, wurde mit Hilfe von Erythrozytenkonzentraten (EK) der Hämoglobingehalt über 9 g/dl gehalten. Die Gabe von Frischplasmen (FFP) erfolgte bei einer verlängerten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) > 70 Sekunden, einer Fibrinogen-Konzentration < 1,5g/dl und/oder einer AT-III-Konzentration < 40% der Norm. Bei einer Thrombozytenzahl unter $30 \times 10^9/\text{l}$ wurden Thrombozytenkonzentrate (TK) infundiert.

2.4.5 Kristalloide Infusionslösungen

Zum Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten über Urin, Stuhl, Haut, Atmung, Drainagen, bzw. zur Deckung des täglichen Flüssigkeitsbedarfs sowie zum Lösen von Medikamenten wurden den Patienten kristalloide Infusionslösungen verabreicht.

2.4.6 Gabe von kolloidalen Volumenersatzmitteln

Gemäß dem Studienprotokoll wurden den Patienten kolloidale Volumenersatzmittel infundiert. Zielgröße war hierbei der pulmonarkapilläre Verschlußdruck (PCWP), der zwischen 12 und 18 mmHg gehalten wurde.

2.4.7 Katecholamine

Als untere Grenze des Herzzeitvolumenindex (CI) wurde ein Wert von $2,25 \text{ l/min} \times \text{m}^2$ angesehen. Patienten, die trotz Optimierung der Vorlast diesen Wert nicht erreichten, wurde Adrenalin verabreicht. Das angestrebte Therapieziel war ein Herzzeitvolumenindex von $> 3,0 \text{ l/min} \times \text{m}^2$. Die Indikation zur Noradrenalingabe war gegeben, wenn der totale periphere Widerstand unter $600 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ fiel und der Blutdruck weniger als 60 mmHg betrug.

2.4.8 Antibiotika

Die antibiotische Therapie wurde wenn möglich nach Antibiotogramm durchgeführt. Die Patienten erhielten Zweifach- oder Dreifach-Kombinationen aus Breitspektrumpenicillinen oder Cephalosporinen in Kombination mit Staphylokokken-wirksamen Antibiotika. Wenn notwendig, wurde zusätzlich ein Aminoglykosid appliziert.

2.4.9 Ernährung

Die Ernährung der Patienten erfolgte nach standardisierten intensivmedizinischen Richtlinien: Parenterale Ernährung mit Glukose, Fertiglösungen aus Aminosäuren und Elektrolyten sowie fetthaltigen Infusionslösungen und Vitaminpräparaten. Sobald es der Zustand des Patienten erlaubte, wurde auf eine enterale Ernährung umgestellt.

2.4.10 Antikoagulation

Bei allen Patienten wurde eine Antikoagulation mit Heparin über einen Perfusor durchgeführt. Ziel war es, die partielle Thromboplastinzeit auf annähernd die zweifache Normzeit zu erhöhen.

2.5 Verwendete kolloidale Volumenersatzmittel

2.5.1 Hydroxyethylstärke 10% 200/0.5 (HES)

Bei HES 10%, ein Produkt der Firma Fresenius AG, Bad Homburg, handelt es sich um eine Poly-(O-2-Hydroxyethylstärke)-Lösung.

■ Konzentration	10%
■ Molarer Substitutionsgrad	0,43 - 0,55
■ Mittleres Molekulargewicht	200.000 Dalton
■ Kolloidosmotischer Druck	66 mmHg
■ Osmolarität	309 mosml/l
■ Wasserbindungskapazität	20 g H ₂ O/1g HES
■ Viskosität	2.5 cp

2.5.2 Humanalbumin 20% (HA)

Es handelte sich hierbei um ein Produkt der IMMUNO GmbH, Heidelberg, das als humane Plasmaproteinfraction zu 95% Albumin enthält.

■ Konzentration 20%	190 g Albumin/Liter
■ Mittleres Molekulargewicht	60.000 Daton
■ Kolloidosmotischer Druck	19 mmHg

2.6 Datenerhebung

2.6.1 Messzeitpunkte

Die Ausgangsmessung erfolgte bei polytrauma Patienten nach hämodynamischer Stabilisierung, frühestens 12 spätestens 24 Stunden nach chirurgischer Intervention. Bei den septischen Patienten erfolgte die Erhebung der Ausgangsdaten innerhalb der ersten 12 h nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die weiteren Messungen fanden in den darauf folgenden fünf Tagen im 24 stündlichen Rhythmus statt. Mindestens 30 min vor der Messung mussten sich die Patienten in einem hämodynamischen Gleichgewichtszustand befinden. In dieser Zeit durften weder die Lage, noch die Atemparameter des Patienten verändert oder irgendwelche kreislaufbeeinflussenden Medikamente verabreicht werden.

Messpunkte (MZP):

<u>MZP 0:</u>	Ausgangswert
<u>MZP 1:</u>	24 h nach Aufnahme
<u>MZP 2:</u>	48 h nach Aufnahme
<u>MZP 3:</u>	72 h nach Aufnahme
<u>MZP 4:</u>	96 h nach Aufnahme
<u>MZP 5:</u>	120 h nach Aufnahme

2.6.2 Untersuchte Parameter

2.6.2.1 Biometrische Daten

■ Alter	[Jahre]
■ Größe	[m]
■ Gewicht	[Kg]
■ Körperoberfläche	[m ²]

Bei den Patienten wurden täglich folgende Daten erfasst:

2.6.2.2 Daten aus dem Standardmonitoring

■ Rektale Körpertemperatur	[°C]
■ Urinausfuhr	[ml/24 h]
■ Flüssigkeitsverluste (Drainagen und Fisteln)	[ml/24 h]
■ FFP	[Einheiten/24 h]
■ RBC	[Einheiten/24 h]
■ Kristalloide Lösungen	[ml/24 h]
■ Kolloidale Lösungen	[ml/24 h]

2.6.2.3 Beatmungsparameter

■ Atemfrequenz (AF)	[1/min]
■ Atemminutenvolumen (AMV)	[l/min]
■ Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO ₂)	[%]
■ PEEP	[mbar]

2.7 Invasives hämodynamisches Monitoring und Oxygenation

2.7.1 Technik der direkten Blutdruckmessung

Der arterielle Druck wurde direkt über eine Katheterisierung der Radial- bzw. der Femoralarterie mittels eines Druckwandlers der Firma Braun, Messungen gemessen. Die arteriellen Druckwerte wurden auf einem Sirecust 120 D Monitor der Firma Siemens registriert. Der Mitteldruck wurde als Quotient aus der Fläche unter der Druckkurve und der Dauer der Herzaktion elektronisch ermittelt. Die Messung fand in Rückenlage in Neutralstellung statt. Dem arteriellen Mitteldruck (MAP in mmHg) wurde gegenüber systolischen und diastolischen Druck den Vorzug gegeben, da er unabhängiger von Meßort und Störeinflüssen ist (150).

2.7.2 Technik des kardiovaskulären Monitorings

Zum Zweck des erweiterten hämodynamischen Monitorings, bzw. zur Optimierung der Intensivtherapie erhielten alle Patienten ein Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter, Model 93A-434-7,5 F®, Firma Baxter Healthcare Corporation, Edwards Division, Irvine, USA). Die Platzierung des Katheters erfolgte unter fortlaufender

Druckkurven- und EKG-Kontrolle in einen Ast der A. pulmonalis. Die Meßwerte wurden über den an den Katheter angeschlossenen Mikrocomputer registriert (Explorer®, Firma Baxter Healthcare Corporation, Edwards Division, Irvine, USA). Über das proximale Lumen des Katheters wurde der zentralvenöse Druck, über das distale Ende der pulmonalarterielle Mitteldruck und der pulmonalkapilläre Verschlußdruck gemessen.

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte nach dem Prinzip der Thermodilutionsmethode. Hierzu wurden 10 ml einer gekühlten (ca. 4°C) NaCl-Lösung im Bolus injiziert. Zur Injektion verwendeten wir das CO-Set® von Baxter (Closed Injectate Delivery System for Cold Injectate, Model 93-600, Fa. Baxter). Der Mikrocomputer zeichnete eine Temperatur-Zeit-Kurve auf. Die Fläche unter der Kurve stand im umgekehrten Verhältnis zur Blutflussrate in der A. pulmonalis. Die Thermodilutionsmessungen wurden am Ende der Expiration durchgeführt. Bei einwandfreiem Kurvenverlauf wurden die Meßwerte in die statistische Auswertung aufgenommen und der Mittelwert errechnet. Während der Messung des Herzminutenvolumens wurde auch die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Dabei gilt ebenfalls das grundlegende Prinzip der Thermodilutionsmethode. Der Mikrocomputer misst R-Zacken-getriggert die Temperaturveränderung pro Herzschlag. Der Abfall der Temperaturkurve wird durch die R-R Abstände dividiert, um die Temperaturänderung oder das Änderungsverhältnis pro Herzschlag zu erhalten. Dies ergibt die Restfraktion. Das System subtrahiert dann die Restfraktion von 1, um die REF zu erhalten ($REF = 1 - \text{Restfraktion}$).

2.7.3 Arterielle (SaO_2) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2)

Die Pulsoxymetrie liefert zwar kontinuierlich Sauerstoffsättigungswerte, sie ist jedoch störanfällig. Zur exakten Bestimmung wurden daher arterielle Blutproben entnommen. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) gilt als Indikator der peripheren Sauerstoffaufnahme. Hierzu wurden Blutproben aus der distalen Öffnung des Pulmonalkatheters entnommen. Die Analyse der Proben erfolgte durch eine Blutgasanalyse (Stat profile 5®, Nova biomedical, Darmstadt).

2.7.4 Daten aus dem invasiven Monitoring

■ Herzminutenvolumen (HZV)	[l/min]
■ Herzfrequenz (HR)	[Schläge/min]
■ Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (REF)	[%]
■ Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	[mmHg]
■ Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (PAP)	[mmHg]
■ Pulmonalarterieller Verschlußdruck (PCWP)	[mmHg]
■ Zentralvenöser Druck (ZVD)	[mmHg]
■ Inspiratorische Sauerstoffkonzentration	[%]
■ Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂)	[mmHg]
■ Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO ₂)	[mmHg]
■ Gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (PvO ₂)	[mmHg]

Aus den oben aufgeführten Parametern wurden folgende Werte errechnet:

■ Herzminutenvolumenindex (CI)	[l/min/m ²]
■ Systemischer Widerstandindex (SVRI)	[dyn x sec/cm ⁵ /m ²]
■ Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Volumenindex (RVEDVI)	[ml/m ²]
■ Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex (RVESVI)	[ml/m ²]
■ Oxygenationsquotient (PaO ₂ /FiO ₂)	[mmHg]
■ Sauerstofftransportkapazitätsindex (DO ₂ I)	[ml/min/m ²]
■ Sauerstoffaufnahmeindex (VO ₂ I)	[ml/min/m ²]
■ Sauerstoffextraktionsrate (O ₂ ER)	[%]

2.7.5 Laborparameter

2.7.5.1 Probengewinnung

Die Blutentnahme für die Laborparameter erfolgte aus einem arteriellen Katheter, nach Vorziehen von mindestens 5 ml Blut. Proben, die nicht direkt vom Zentrallabor analysiert wurden, wurden bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, der Überstand wurde abpipettiert und bei -40°C tiefgefroren.

Folgende Meßwerte wurden vom Zentrallabor bestimmt:

■ Hämoglobin (Hgb)	[g/dl]
■ Hämatokrit (HKT)	[%]
■ Leukozyten	[Giga/l]
■ Thrombozyten	[Giga/l]
■ CRP	[mg/l]
■ Laktat	[mmol/l]
■ Natrium	[mmol/l]
■ Kalium	[mmol/l]
■ Kreatinin	[mg/dl]
■ Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT)	[U/l]
■ Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	[U/l]
■ Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	[U/l]
■ Cholinesterase (CHE)	[U/l]

2.8 Labormethoden

Aufgrund der niedrigen Blutplasmakonzentration wurden folgende Parameter durch **Radioimmunoassays (RIA)** bestimmt:

- Atriales Natriuretisches Peptid (Laboserv GmbH Diagnostica, Gießen, Deutschland)
- Endothelin (Biocode, Sclessin, Belgien)
- Vasopressin (Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim, Deutschland)

Die Plasmakonzentration des 6-Keto-Prostaglandin- $F_{1\alpha}$ wurde über ein **Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)** gemessen.

- 6-Keto-Prostaglandin- $F_{1\alpha}$ (Firma PerSeptive Diagnostics, Cambridge, MA, USA)

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Adrenalin und Noradrenalin erfolgte durch eine **high-pressure liquide chromatography (HPLC)**-Technik.

2.8.1 Prinzip des Radioimmunassays

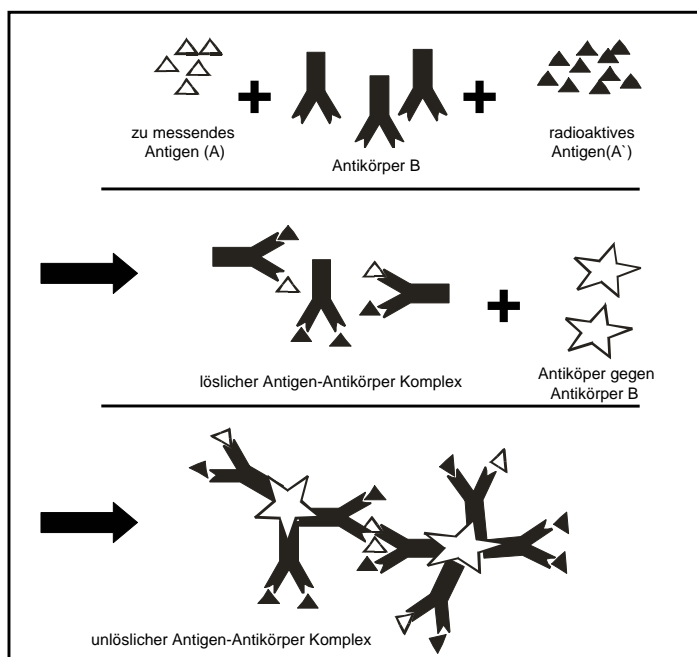


Abb 1.: Testprinzip Radioimmunassay

Der Radioimmunoassay ist die wichtigste Methode zur Bestimmung niedriger Konzentrationen von Proteohormonen. Es handelt sich um eine kompetitive Reaktion. Eine Probe des zu bestimmenden Antigens wird dabei mit einer definierten Menge spezifischer Antikörper und einer bekannten Menge radioaktiv markierten Antigens zusammen-gemischt (siehe Abb. 1).

Die in der Probe enthaltenen Antigenmoleküle und das zu der Probe zugesetzte radioaktiv markierte Antigen konkurrieren um die Bindung am Antikörper, da der Antikörper nicht in der Lage ist, zwischen dem Antigen und dem radioaktiv markierten Antigen zu unterscheiden. Wichtig ist, daß die Konzentration des Antikörpers kleiner ist als die Konzentration des markierten Antigens, das heißt, es muß ein Antigenüberschuß bestehen. Bei steigender Konzentration des unmarkierten Antigens in der Probe wird immer mehr radioaktiv markiertes Antigen aus der Bindung mit dem Antikörper herausgedrängt. Die Zahl der radioaktiv markierten Antigene, an die sich der Antikörper bindet, ist somit umgekehrt proportional zur Menge an vorhandenem unmarkiertem Antigen. Durch Einsetzen bekannter Konzentrationen von unmarkiertem Antigen wird eine Standardkurve erstellt. Mit dieser Standardkurve werden Konzentrationen in unbekannten Patienten-

proben bestimmt. Da man nur die Radioaktivität der an den spezifischen Antikörper gebundenen Antigene messen will, muß der Antigen-Antikörper-Komplex von dem freien Antigen getrennt werden. Zu diesem Zweck wird ein zweiter spezifischer Antikörper, der gegen den ersten Antikörper gerichtet ist, hinzugefügt. Die entstandenen Makromoleküle können nun durch Zentrifugation und Waschung von den ungebundenen Antigenen getrennt werden.

2.9 Bestimmung von Vasopressin/Antidiuretischem Hormon (ADH)

Aufgrund der niedrigen Blutplasma-Konzentration des aus 9 Aminosäuren bestehenden zyklischen Hormons wurde dessen Blutplasmakonzentration durch ein Radioimmunassay (Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt. Die arterielle Blutentnahme erfolgte in ein 5 ml Kalium-EDTA-Röhrchen. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Abnahme auf Eis gelagert und schnellstmöglich abzentrifugiert (15 min, 4000 U/min). Der plasmatische Überstand wurde abpipettiert und bei - 40°C tiefgefroren.

2.9.1 Testprinzip

Die Analyse erfolgte in zwei Stufen, zuerst wurden die Proben über ein Ethanol-Extraktionsverfahren gereinigt und konzentriert. In der zweiten Stufe wurde der kompetitive Radioimmunoassay durchgeführt.

2.9.2 Extraktionsverfahren

Die tiefgefrorenen Proben wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut, kurz durchmischt und 5 min zentrifugiert (2000 U/min). Im nächsten Schritt wurde von dem Überstand der Probe 0,8 ml in eine 10 ml Kunststoffröhre abpipettiert. Im Anschluß daran wurde zu jeder Probe 5 ml absoluten Ethanol pipettiert und die Proben 30 min mit Hilfe eines Überkopfschüttlers durchgemischt. Nach der gründlichen Durchmischung wurden alle Proben 20 min zentrifugiert (2-8 °C, 2000 U/min). Der Überstand der Zentrifugation wurde in ein 10 ml Glasröhrchen dekantiert und bei 37 °C mit Hilfe von reinem Stickstoff bis zur Trockene eingedampft. Zu jeder trockenen Probe wurden 0,8 ml des im Testkit enthaltenen Assay-Puffer pipettiert. Die Proben wurden daraufhin gut durchmischt und bis zur Durchführung des RIA-Tests eingefroren.

2.9.3 Durchführung des Vasopressin RIAS

Alle Reaktionsschritte an Standardreihe, Kontrollen und Proben fanden exakt nach den Vorschriften des Herstellers statt.

Die einzelnen Reaktionsschritte werden stichwortartig zusammengefasst:

- 0,3 ml jeder Probe, Kontrollen und Standards in die entsprechenden Röhrchen pipettieren
- 0,1 ml Vasopressin-Antikörper hinzupipettieren (Ausnahme Totalaktivität u. NSB)
- gründlich durchmischen und 24 h bei 2-8 °C inkubieren
- 0,1 ml Jod-125-Vasopressin-Antigen in alle Röhrchen pipettieren
- gründlich durchmischen und 24 h bei 2-8 °C inkubieren
- 0,1 ml des Anti-Rabbit-Precipant in alle Röhrchen außer der Totalaktivität pipettieren
- gründlich durchmischen und bei Raumtemperatur 20-30 min inkubieren
- 1 ml Aqua dest. auf alle Röhrchen außer Totalaktivität pipettieren und durchmischen
- 15 min bei Raumtemperatur mit (2000 U/min) zentrifugieren, Überstand abgießen

Im Anschluß wurde jedes Röhrchen 2 min im Gamma Counter® (1260 Multigamma Gamma Counter, Wallac Oy, Turku, Finnland) gemessen.

Der verwendete RIA zeigte bezüglich der Sensitivität und Spezifität folgende Eigenschaften:

Sensitivität: 1,3 pg/ml

<u>Substanz</u>	<u>Kreuz-Reaktivität (%)</u>
Arginin Vasopressin	100%
Lysin Vasopressin	< 0,1%
Oxytocin	< 0,1%
Vasotocin	< 0,1%

2.10 Bestimmung des Atrialen Natriuretischen Peptids (ANP)

Aufgrund der niedrigen Blutplasma-Konzentration des aus 28 Aminosäuren bestehenden Peptides wurde zur Analyse ein Radioimmunoassay (Laboserv GmbH Diagnostica, Gießen, Deutschland) durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte in vorgekühlten 3 ml Kalium-EDTA Röhrchen, in die unmittelbar zuvor 120 µl Trasylol® (Bayer Vital GmbH & Co. KG 51368 Leverkusen) pipettiert wurden. Nach der Blutentnahme wurden die Röhrchen auf Eis gekühlt und schnellstmöglich für 20 min bei 4000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und bei -40°C bis zur Messung tiefgefroren.

2.10.1 Testprinzip

Die Analyse der Proben erfolgte in zwei Stufen. Zuerst wurden die Proben über ein Säulen-Extraktionsverfahren gereinigt und konzentriert, in der zweiten Stufe wurde der kompetitive Radioimmunassay durchgeführt.

2.10.2 Extraktion

Bei der direkten Messung des ANP durch ein Radioimmunoassay im menschlichen Plasma treten häufig Ungenauigkeiten durch unspezifisch bindende Substanzen auf (70). Daher basiert der hier angewandte RIA auf einer "cartridge-extraction"-Methode. Ziel der Methode ist es, die störenden Substanzen zu eliminieren, wobei verschiedene Bindungs-, Wasch- und Extraktionsvorgänge zur Verwendung kommen.

Vorangegangene Studien zeigten, daß die Genauigkeit der Bestimmung hierdurch wesentlich gesteigert werden konnte (131). Um einen möglichst gleichmäßigen Fluß über die Säulen zu erreichen, wurde ein Vakuumextraktor gewählt (VACELUT SPS 24®, Analytischen International). Er ermöglichte ein leichtes Vakuum, so daß unterschiedliche Durchlaufzeiten der Waschlösungen und Proben vermieden werden konnten. Die Extraktion des Plasmas erfolgte über Octadecasilyl-Silikat-Säulen (Sep-Pak C18®, Firma Millipore Corporation, Milford, Massachusetts, USA).

Die Silikat-Säulen wurden zuvor durch den Durchfluß folgender Substanzen vorbereitet:

- 5 ml Methanol (100%)
- 5 ml bidestilliertes Wasser
- 5 ml 4%ige Essigsäure (96%) V/V in destilliertem Wasser

Nach Wiederaufbereitung der tiefgefrorenen Plasmaproben wurde von jeder Probe ein Volumen von 0,5 ml Plasma abpipettiert, mit 1,5 ml 4%iger Essigsäure (96 % V/V in destilliertem Wasser) in einem Glasröhrchen vermischt und auf die Silikat-Säulen aufgetragen. Im Anschluß daran wurden die Glasröhrchen mit 3 ml destilliertem Wasser gespült und ebenfalls auf die Säule aufgetragen, die Eluate wurden verworfen. Danach erfolgten zwei Waschungen der Säulen mit je 3 ml bidestilliertem Wasser, die Eluate wurden wiederum verworfen. Zum Lösen des ANP wurde 3 mal hintereinander 1 ml einer 4%igen Essigsäure in 86%igem Äthanol (V/V) auf die Säulen aufpipettiert und in 16x100 mm Polystyrolröhrchen aufgefangen. Die Eluate wurden bei 37°C mit Hilfe von reinem Stickstoff bis zur Trockene eingedampft, um die störende Essigsäure vollständig zu entfernen (Verdampfer: Sample Concentrator SC-3®, Techne Inc., England). Bis zur Analyse wurden die Proben bei -40°C tiefgefroren.

2.10.3 Durchführung des ANP Radioimmunoassay

Die tiefgefrorenen Proben wurden zunächst mit 250 µl des im Kit enthaltenen Assay-Puffers rekonstituiert und auf Eis gelagert. Die Rekonstitution der lyophilisierten Reagenzien sowie die Aufbereitung der Standardreihe und der Kontrollen fanden exakt nach den Vorschriften des Herstellers statt.

Die einzelnen Reaktionsschritte des Assays werden stichwortartig zusammengefaßt:

- 200 µl von jeder Probe, den Kontrollen und Standards in die entsprechenden Röhrchen pipettieren
- 100 µl Schaf-anti-hANP-Antikörper hinzupipettieren (Ausnahme Totalaktivität und NSB)
- gründlich durchmischen und 18 h bei 4°C inkubieren
- 200 µl Jod 125-hANP-Tracer in alle Röhrchen pipettieren
- gründlich durchmischen und 24 h bei 4°C inkubieren
- 100 µl des Pferde-anti-Schaf-Präzipitationsreagenz in alle Röhrchen außer der Totalaktivität pipettieren
- gründlich durchmischen und 30 min bei 20°C inkubieren
- 30 min zentrifugieren (1800 U/min, 20°C)
- Überstände sofort nach Zentrifugation dekantieren (außer Totalaktivität)

Im Anschluß wurde jedes Röhrchen 2 min im Gamma Counter® (1260 Multigamma Gamma Counter, Wallac Oy, Turku, Finnland) gemessen.

Der verwendete RIA zeigte bezüglich der Sensitivität und Spezifität folgende Eigenschaften:

Sensitivität: 3,5 pg/ml

<u>Substanz</u>	<u>Kreuzreaktivität (%)</u>
Humanes α -ANP	100
Humanes β -ANP	100
ANP 3-28	127
ANP 5-28	109
ANP 7-28	127
Alpha MSH	< 0,2
Vasopressin	< 0,2
ACTH	< 0,2

2.11 Bestimmung des Endothelins

Aufgrund der niedrigen Blutplasma-Konzentration des aus 21 Aminosäuren bestehenden Peptides wurde zur Analyse ein Radioimmunoassay durchgeführt (Biocode, Sclessin, Belgien). Die arteriellen Blutproben wurden in vorgekühlte 10 ml K-EDTA Röhrchen entnommen, unmittelbar auf Eis gelagert und schnellstmöglich für 20 min bei 4000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und bei -40°C bis zur Messung tiefgefroren.

2.11.1 Testprinzip

Die Analyse der Proben erfolgte in zwei Stufen. Zuerst wurden die Proben über ein Säulen-Extraktionsverfahren gereinigt und konzentriert, in der zweiten Stufe wurde der kompetitive Radioimmunoassay durchgeführt.

2.11.2 Extraktion

Nach Wiederaufbereitung der Proben erfolgte auch die Extraktion des Endothelins über Octadecasilyl-Silikat-Säulen (Sep-Pak C18®, Firma Millipore Corporation, Milford,

Massachusetts, USA). Die “cartridge-extraction“-Methode soll störende Substanzen eliminieren, wobei verschiedene Bindungs-, Wasch- und Extraktionsvorgänge zur Verwendung kommen. Der Versuchsaufbau war im Wesentlichen unverändert zur Extraktion des Atrialen Natriuretischen Peptides.

Die Silikat-Säulen wurden zuvor durch den Durchfluß folgender Substanzen vorbereitet:

- 5 ml Methanol (100%)
- 5 ml bidestilliertes Wasser
- 5 ml 4%iger Essigsäure (96%) V/V in destilliertem Wasser

Vor dem Auftragen der Proben und der vorhandenen Kontrolllösungen wurden je 2 ml der Probe mit 3 ml 4% Essigsäure versetzt. Die Proben wurden dann auf die Säulen aufgetragen. Im Anschluß daran wurden die Säulen jeweils mit 3 ml destilliertem Wasser gespült, die Eluate wurden verworfen. Danach erfolgten die Waschungen mit je 3 ml Ethanol (Ethanol 11727 Lichrosolv® E.Merck), die Eluate wurden wiederum verworfen. Zum Lösen des Endothelins wurde zweimal hintereinander 1 ml 4%iger Essigsäure in 86%igem Äthanol (V/V) auf die Säulen aufpipettiert und in Reagenzgläsern (16x100 mm) aufgefangen. Die Eluate wurden in den Reagenzgläsern unter Begasung von Stickstoff in einen Heizblock (Verdampfer: Sample Concentrator SC-3®, Teche Inc, England) bei 37°C eingetrocknet. Die eingetrockneten Eluate wurden mit jeweils 500 µl des im KIT mitgelieferten Assaypuffers rekonstituiert.

2.11.3 Durchführung des Endothelin-RIAS

Die Aufbereitung der Standardreihe und der Kontrollen fand exakt nach den Vorschriften des Herstellers statt.

Die einzelnen Reaktionsschritte des Assays werden stichwortartig zusammengefaßt:

- 200 µl von jeder Probe, den Kontrollen und Standards in die entsprechenden Röhrchen pipettieren
- 100 µl Kaninchen-anti-Endothelin-Antikörper hinzupipettieren (Ausnahme Totalaktivität und NSB)
- 100 µl ¹²⁵J-Endothelin Tracer zu jeder Probe hinzupipettieren

- gründlich durchmischen und 18 h bei 4 °C inkubieren
- 2 ml Präzipitierungsreagenz hinzupipettieren (außer Totalaktivität und NSB)
- gründlich durchmischen und 30 min bei Zimmertemperatur inkubieren
- 15 min zentrifugieren bei 4000 U/min und 20°C
- Überstände sofort nach Zentrifugation dekantieren (außer Totalaktivität)

Im Anschluß wurde jedes Röhrchen 2 min im Gamma Counter® (1260 Multigamma Gamma Counter, Wallac Oy, Turku, Finnland) gemessen.

Der verwendete RIA zeigte bezüglich der Sensitivität und Spezifität folgende Eigenschaften:

Sensitivität: 0,55 pg/ml

<u>Substanz</u>	<u>Kreuzreaktivität (%)</u>
Endothelin-1	100
Endothelin-2	34
Endothelin-3	64
Big Endothelin	2
ANP, VIP, BNP, NPY, Angiotensin, Bradykinin	< 0.10

2.12 Bestimmung von 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α}

6-Keto-Prostaglandin F_{1α} ist ein stabiler Metabolit von Prostaglandin-I₂ (Prostacyclin) und somit ein zuverlässiger Parameter zur Messung von Prostaglandin-I₂. Die Bestimmung erfolgte durch einen nicht-kompetitiven Enzymimmunoassay (ELISA).

Bei dem EIA handelt es sich um ein nicht-kompetitives Verfahren, bei dem der Antikörper im Überschuß vorliegt und an die Röhrchenwand fest gebunden ist. Alle in der Probe vorhandenen Moleküle mit Antigenwirkung werden gebunden. Nach Abtrennung der übrigen Serumbestandteile wird ein zweiter Antikörper zugesetzt, der ebenfalls gegen das Antigen gerichtet ist. An diesen ist ein Enzym gebunden, das in der Lage ist, bestimmte Substrate spezifisch umzusetzen. Die Konzentration der umgesetzten Substrate kann gemessen werden und ist proportional zur Konzentration des gebundenen Antigens (46). Die Blutentnahme für das 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} erfolgte in 10 ml K-EDTA Röhrchen.

Kurz vor Blutentnahme wurde in die gekühlten Abnehmeröhrchen 1 ml eine Stop-Reagenz zur Hemmung der weiteren Prostaglandinsynthese hinzupipettiert. Die Stopreagenz bestand aus einem Gemisch von 950 µl Lösung 1 und 50 µl Lösung 2. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Abnahme auf Eis gelagert und schnellstmöglich abzentrifugiert (15 min, 4000 U/min, +4°C). Der plasmatische Überstand wurde abpipettiert und bei -40°C tiefgefroren.

Lösung 1: 2 g Dinatrium EDTA + 0,8 g NaCl + 100 ml Bidest

Lösung 2: 50 mg Indometazin in 3,5 ml absolutem Ethanol

2.12.1 Testprinzip

Die Bestimmung des 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} erfolgte in 2 zwei Stufen. Zuerst wurden die Proben über ein Säulen-Extraktionsverfahren gereinigt und konzentriert, in der zweiten Stufe wurde der nicht-kompetitive Enzymimmunoassay durchgeführt.

2.12.2 Extraktion der Prostaglandine

Nach Wiederaufbereitung der Proben wurden die Prostaglandine über eine Octadecasilyl-Silikat-Säule extrahiert (Sep-Pak C18®, Firma Millipore Corporation, Milford, Massachusetts, USA).

Die Silikat-Säulen wurden zuvor durch den Durchfluß folgender Substanzen vorbereitet:

- 10 ml bidestilliertes Wasser
- 10 ml Ethanol
- 10 ml bidestilliertes Wasser

Nach Titrieren der Proben mit Ameisensäure wurden die Proben auf einen pH von 3,0 eingestellt. Jeweils 3 ml der Proben wurden auf die ODS-Säulen aufgetragen.

Die Silikat-Säulen wurden daraufhin mit folgenden Substanzen durchflossen:

- 5 ml bidestilliertes Wasser
- 5 ml 15% Ethanol
- 5 ml Petroleum-Äther

Nun erfolgte die Eluation der gebunden und gereinigten Prostaglandine mit jeweils 10 ml Äthyl-Acetat. Die Eluate wurden bei 37°C mit Hilfe von reinem Stickstoff bis zur Trockene eingedampft (Verdampfer: Sample Concentrator SC-3®, Techne Inc., England), danach wurden die getrockneten Proben mit dem im KIT befindlichen Assay-Puffer rekonstituiert.

2.12.3 Durchführung des 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} ELISA

Die einzelnen Reaktionsschritte des Assays werden stichwortartig zusammengefaßt:

- 100 µl des Standards und der Proben in die präformierten Vertiefungen der EIA-Platte pipettieren
- 100 µl 6-Keto-Prostaglandin F_{1α} Antiserum in alle Vertiefungen pipettieren
- vorsichtig mischen und über Nacht bei 2-8°C inkubieren
- 100 µl 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} Konjugations-Lösung in alle Vertiefungen pipettieren
- vorsichtig mischen und bei 2-8°C für 3 Stunden inkubieren
- den Überstand in allen Vertiefungen aspirieren und mit dem Assaypuffer waschen
- 300 µl Substrat in alle Vertiefungen pipettieren und 2 Stunden bei 37°C inkubieren
- 50 µl Stopreagenz hinzupipettieren

Die so vorbereitete Mikrotitrierplatte wurde sogleich in das ELISA-Photometer eingelegt, hier erfolgte die Messung der Extinktion (bei 405 nm) der einzelnen Kammern. Anhand der erstellten Eichkurve konnten die daraus resultierenden 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α}-Konzentrationen bestimmt werden.

Sensitivität: 6,8 pg/ml

<u>Substanz</u>	<u>Kreuzreaktivität (%)</u>
6-Keto-Prostaglandin-F _{1α}	100
Prostaglandin B ₂	< 1,0
Prostaglandin F _{1α}	< 1,0
Prostaglandin F ₂	< 1,0
Thromboxane B ₂	< 0,1
Arachidonsäure	< 0,1

2.13 Bestimmung der Katecholamine

Die Bestimmung der Katecholamine im Plasma erfolgte durch die Hochdruck-flüssigkeitschromatographie (HPLC, Clin Rep Analysis Kit for catecholamines in plasma, RECIPE GmbH, München Germany). Die HPLC zählt zu den chromatographischen Trennmethode n zur qualitativen und quantitativen Analyse von Stoffgemischen. Zur Abnahme der arteriellen Blutproben dienten 5 ml Kalium EDTA-Röhrchen. Die Proben wurden unmittelbar nach der Abnahme auf Eis gelagert, unverzüglich zentrifugiert (15 min, 4000 U/min) und bei -40°C eingefroren.

Nach Aufbereitung der eingefrorenen Proben wurden die im Plasma befindlichen Katecholamine durch die Hochdruckflüssigkeitschromatographie mittels elektronischer Detektion bestimmt.

2.13.1 Messprinzip

Mit der HPLC können Stoffgemische getrennt werden, die in einer Flüssigkeit (Eluent, mobile Phase) gelöst mit einer Trennsäule in Wechselwirkung treten. Die quantitative und qualitative Analyse beruht auf dem Prinzip der elektrochemischen Detektion. Nachgewiesen werden hierbei Substanzen, die an einer Elektrode leicht reduziert oder oxidiert werden. Durch die Oxidation (bzw. Reduktion) kommt es zur Abgabe (bzw. Aufnahme) von Elektronen, wobei der fließende Strom proportional zur Konzentration der durch die Detektorzelle fließenden Substanz ist. Der Stromfluß kann gegen die Zeit als Chromatogramm aufgezeichnet werden (46,76).

2.13.2 Probenendverarbeitung und Messung

Die Endverarbeitung beinhaltet die Teilschritte:

■ Probenextraktion

- 1 ml Plasmaprobe in Vorbereitungskartuschen geben
- mit 500 µl Extraktionspuffer und 50 µl des internen Standards aufstocken
- Suspension 10 min über Kopf schütteln

Bei pH 8,6 werden die Katecholamine an Aluminiumoxid adsorbiert.

■ Waschschritte

Die Katecholamine sind jetzt reversibel an die Probenmatrix gebunden. Der Plasmaüberstand wird durch Zentrifugation entfernt, die Probenmatrix durch drei Waschvorgänge gereinigt.

- 1 min bei 2000 U/min zentrifugieren
- 1 ml Waschpuffer in die Kartusche pipettieren
- beide Teilschritte zweimal wiederholen

■ Desorption/Elution

- 120 µl Elutionsreagenz hinzupipettieren
- 30 sec durchmischen
- 1 min bei 2000 U/min zentrifugieren
- das Eluat befindet sich nun in der Verschlußkappe der Probenaufbereitungskartusche
- 50 ml des Eluates in das fertiginstallierte HPLC-System injizieren

2.13.3 HPLC–Analytik

Die verwendete HPLC Anlage der Firma MILLIPORE-Waters besteht aus der Pumpe M 510, dem mit einer Kühlung versehenen Probenaufgabegerät WISP 710 B, dem elektronischen Detektor M460, dem Auswertgerät DATA MODULE 730 und dem Steuergerät PSC M 721. Die Trennung der Katecholamine erfolgte mittels einer durch eine Vorsäule geschützte Säule (RESOLVE®- C 18 Radial Pak® Firma RECIP GmbH, München Germany).

Die Analyse erfolgte als Umkehrphasen- oder “Reversed phase“- Chromatographie, bei der im Gegensatz zur herkömmlichen Adsorptionschromatographie (Trennung durch Adsorption von polaren Gruppen des adsorbierenden Moleküls der Probe an der polaren Oberfläche des Adsorbens) die stationäre Phase (Säule) unpolar, die mobile Phase polar ist. Damit werden unpolare Verbindungen stärker zurückgehalten wie polare. Die Messung erfolgte im 0,5 nA-Bereich des Detektors durch elektrochemische Oxidation bei einem Hintergrundstrom von 0,3-1,25 nA. Nach der elektrochemischen Detektion der Proben konnte, durch den Vergleich der Peakverhältnisse der externen Standardlösung mit der unbekannten Probe, auf die Konzentration der Katecholamine geschlossen werden.

2.13.4 Testmerkmale

Die Methode gestattet die Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin im Konzentrationsbereich zwischen 10 und 1000 pg/ml Plasma. Die analytische Wiederfindung bezogen auf den internen Standard liegt bei 99% für Noradrenalin und 96% für Adrenalin.

2.14 Bestimmung des intramucosalen pH-Wertes des Magens (pHi)

Die Tonometrie mittels einer nasogastralen Sonde ist ein seit 1990 etabliertes Verfahren, basierend auf dem pHi-Konzept von Fiddian-Green (51,52). Das Verfahren geht davon aus, dass der CO₂ Partialdruck (pCO₂) im Lumen von Hohlorganen mit dem CO₂-Partialdruck, der umgebenden Wände äquibriert ist, d.h. der CO₂-Partialdruck im Katheterballon des Magenlumen entspricht dem CO₂-Partialdruck der Magenmukosazellen. Nimmt man weiterhin an, dass die Bikarbonatkonzentration der Mukosazellen der arteriellen Bikarbonatkonzentration entspricht, kann man mit Hilfe der Henderson-Hasselbach-Gleichung den pH-Wert der Magenmukosazellen berechnen, was tierexperimentell durch einen Vergleich mit direkt gemessenen pH-Wert bestätigt werden konnte (4).

Der Anstieg des CO₂ Partialdrucks bzw. der Abfall des pH-Wertes als Indikator von Ischämie bzw. Hypoxie lässt sich über zwei Mechanismen erklären, die eng miteinander verknüpft sind. Zum Einen kommt es durch Störung der Perfusion zu einer verminderten Auswaschung von CO₂ und damit zu einer CO₂-Akkumulation im Gewebe. Zum Anderen entsteht unter hypoxischen Bedingungen über anaerobe Stoffwechselwege vermehrt Kohlendioxid (CO₂) im Gewebe (67,91).

Die Messung des Magen-pHi wurde mit dem TRIP-NGS-Katheter® (Firma Baxter Deutschland GmbH) durchgeführt. Es handelt sich um einen dreilumigen Katheter, einer Verbindung aus Standardmagensonde mit Belüftungslumen und einem Tonometerballon. Der Katheter besteht aus Polyvinylchlorid, der Tonometerballon aus Silikon. Vor der Platzierung im Magen wurde der Katheter entsprechend der Gebrauchsanweisung vorbereitet. Der Tonometerballon wurde vollständig entlüftet und das Lumen des Zuführungsschlauches mit 0,9%-iger Kochsalzlösung gefüllt. Nach den Vorbereitungsschritten wurde der Katheter über den nasalen Weg im Magen platziert, die Lagekontrolle erfolgte durch Luftinsufflation auskultatorisch. Zur Vorbereitung der Messung wurde ein Volumen von exakt 2,5 ml einer raumtemperierten 0,9%-igen Kochsalzlösung

infundiert. Nach einer Equilibrationszeit von 60 min wurde, nach Vorziehen und Verwerfen von 1,0 ml Kochsalzlösung, 1,5 ml Kochsalzlösung unter vorsichtigem Ansaugen aus dem Tonometer gewonnen. In unmittelbarer Folge wurde eine arterielle Blutprobe zur Bestimmung einer Blutgasanalyse abgenommen. Beide Proben wurden in einem Blutgasanalysegerät (Stat profile 5, Nova biomedical, Darmstadt) analysiert. Aus dem PCO_2 des Tonometeraspirats und dem Standardbikarbonatwert der arteriellen Blutprobe wurde mit Hilfe der Henderson-Hasselbach-Gleichung der pHi -Wert errechnet.

$$\text{pHi} = 6,1 + \log_{10} \left[\frac{(\text{HCO}_3)}{((\text{PCO}_2 \times 1,13) \times 0,03)} \right]$$

2.15 Lidocain-Metabolisierung zur Leberfunktionsprüfung (MEGX)

Die Cytochrom-P450 vermittelte Bildung des Lidocainmetaboliten Mono-ethyl-glycin-xylylid (MEGX) kann als Maß der Leberfunktion aufgefaßt werden (145). Vor Beginn des Testes wurde den Patienten eine arterielle Blutprobe entnommen, sie diente später als Leerwert. Anschließend wurde den Patienten eine Bolusinjektion entsprechend ihres Körpergewichtes von 1mg/kg Lidocainhydrochlorid injiziert. Nach exakt 15 min wurde eine zweite Blutprobe entnommen. Aus beiden Blutproben wurde die Konzentration des Lidocainmetaboliten bestimmt. Zur Bestimmung des Endwertes wurde die Konzentration des Leerwertes von der Konzentration der zweiten Blutprobe abgezogen.

2.16 Statistik

Die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte mit Hilfe des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Für alle erfaßten Daten wurden die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (SD) berechnet. Die Auswertung des Datenmaterials erfolgte durch ein- und zweifaktorielle Varianzanalysen, dem sich ein Scheffé-Test anschloß. Bei der Untersuchung von statistischen Unterschieden bezüglich Geschlecht, Alter, Gewicht und des "outcomes" wurde der Wilcoxon Rangsummentest verwendet. Ein $p < 0,05$ wurde jeweils als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Ergebnisse die sich signifikant ($p < 0,05$) zum Ausgangswert (MZP0) änderten werden nachfolgend mit einem Kreuz (+) gekennzeichnet. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) zwischen den jeweiligen Gruppen werden nachfolgend mit einem Stern (*) gekennzeichnet. In tabellarischen und grafischen Abbildungen sind die sechs Meßzeitpunkte (MZP0 - MZP5), wie in Kapitel 2.6.1 beschrieben, gekennzeichnet.

3.1 Biometrische Daten

Die septischen Patienten waren signifikant älter als die polytraumatisierten Patienten. Das Lebensalter innerhalb der Gruppen Trauma/Sepsis war nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tab. 4). Der APACHE-II Score, das Gewicht sowie die Überlebensraten der untersuchten Patienten wiesen keine signifikanten statistischen Unterschiede auf. Alle Patienten, die im Untersuchungszeitraum verstarben, erlagen einem Multiorganversagen.

	HES-Trauma	HA-Trauma	HES-Sepsis	HA-Sepsis
Alter (Jahre)	37,9±12,2	38,6±13,0	56,7±11,1	61,0±10,1
Gewicht (kg)	85,2±12,5	86,8±10,9	80,1±10,3	82,4±12,1
Überlebende	13	13	13	12
Langzeitüberlebende	12	11	11	10
Scoring vor Studienaufnahme				
ISS	19,9±2,9	20,8±3,4	-	-
APACHE-II	18,7±2,4	18,2±2,7	20,1±4,2	20,3±3,2
Art des operativen Eingriffs				
Knochen	15	15	-	-
Abdomen	9	8	11	10
Thorax	3	2	3	3
Kombination	-	1	1	2

Tab 4: Biometrische Daten

ISS: Injury Severity Score, APACHE-II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

3.2 Volumenbedarf vor Studienaufnahme

Der Volumenverbrauch an Erythrozytenkonzentraten, Frischplasmen und kristalloiden Lösungen wies innerhalb der Gruppen (Trauma/Sepsis) keine signifikanten Unterschiede auf (Tab. 5). Vor Eintritt in die Studie zeigte sich ein deutlich höherer Volumenbedarf in der Trauma Gruppe.

	HES-Trauma	HA-Trauma	HES-Sepsis	HA-Sepsis
Volumenbedarf vor Studienaufnahme				
Erythrozytenkonzentrate / PRBC (ml)	1410±200	1500±290	280±190	330±170
Frischplasma / FFP (ml)	880±240	740±210	110±100	120±90
Kristalloide Lösungen (ml)	2950±880	2850±790	1950±660	1890±450

Tab. 5: Volumenbedarf vor Studieneintritt

3.3 Volumenbilanz kumulativ

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4	MZP 5
HES (ml)					
HES-Trauma	1230±800	2190±1080	3030±1100	4010±1290	4890±1570
HES-Sepsis	1450±450	2250±550	2700±900	3650±1000	4550±740
HA (ml)					
HA-Trauma	650±320	930±350	1340±310	1660±300	1950±340
HA-Sepsis	600±210	950±230	1250±190	1550±320	2110±260
Kristalloide (l)					
HES-Trauma	3,6±1,2	7,5±2,8	11,1±3,7	15,7±4,0	19,3±5,4
HA-Trauma	3,7±1,4	8,1±3,0	12,7±4,6	16,2±4,1	19,3±5,6
HES-Sepsis	3,4±1,0	6,3±2,1	10,1±3,2	14,4±4,3	16,7±5,6
HA-Sepsis	3,3±1,1	6,1±2,4	9,3±2,9	13,5±4,0	15,9±5,2
Urin (l)					
HES-Trauma	5,3±1,4	11,1±3,2	16,6±5,1	21,6±7,1	30,1±5,8
HA-Trauma	5,1±1,5	10,1±3,1	16,3±3,3	20,4±4,7	28,9±4,9
HES-Sepsis	5,5±1,0	10,4±2,6	15,8±4,5	21,5±3,2	26,1±4,3
HA-Sepsis	4,9±1,3	9,6±4,0	14,9±4,2	19,7±4,4	25,5±5,4
FFP (Einheiten)					
HES-Trauma	15	30	35	37	39
HA-Trauma	17	40	42	44	44
HES-Sepsis	19	30	38	40	51
HA-Sepsis	20	31	36	39	52
PRBC (Einheiten)					
HES-Trauma	25	40	50	62	70
HA-Trauma	22	36	51	61	71
HES-Sepsis	10	20	28	32	36
HA-Sepsis	13	25	33	39	43

Tab. 6: Kumulative Volumenbilanz

FFP: Fresh Frozen Plasma, PRBC: Packed Red Blood Cells

Der kumulative Verbrauch an kolloidalen und kristalloiden Volumenersatzmitteln, die Urinbilanz, sowie der Verbrauch an Frischplasmen (FFP) und Erythrozytenkonzentraten sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Volumenbilanz sowie der Verbrauch von Blutprodukten zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.4 Katecholaminbedarf

Der Katecholaminbedarf der septischen Patienten lag höher als in der Gruppe der Trauma-Patienten. Innerhalb der untersuchten Gruppen (Trauma/Sepsis) wies der Katecholaminbedarf keine signifikanten Unterschiede auf (Tab. 7).

Katecholaminbedarf	HES-Trauma	HA-Trauma	HES-Sepsis	HA-Sepsis
vor der Studie				
<i>Adrenalin</i>				
Anzahl der Patienten	-	-	4	5
Gesamtdosis	-	-	31 mg	36 mg
<i>Noradrenalin</i>				
Anzahl der Patienten	-	-	3	3
Gesamtdosis	-	-	23 mg	25 mg
während der Studie				
<i>Adrenalin</i>				
Anzahl der Patienten	2	2	7	8
Dosisbereich (µg/min)	4-5	3-10	5-10	5-15
Gesamtdosis (5 Tage)	69 mg	65 mg	359 mg	373 mg
<i>Noradrenalin</i>				
Anzahl der Patienten	1	2	6	6
Dosisbereich (µg/min)	4-7	4-12	5-20	5-15
Gesamtdosis (5 Tage)	35 mg	45 mg	435 mg	455 mg

Tab. 7: Katecholaminbedarf

3.5 APACHE-II Score

Der APACHE-II Score der Trauma- sowie der Sepsis-Patienten war schon zu Studienbeginn deutlich erhöht. Sowohl die HES-Trauma-Gruppe als auch die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Messzeitpunkt 4 und 5 einen signifikanten Abfall des APACHE-II Scores gegenüber ihren korrespondierenden HA-Gruppen.

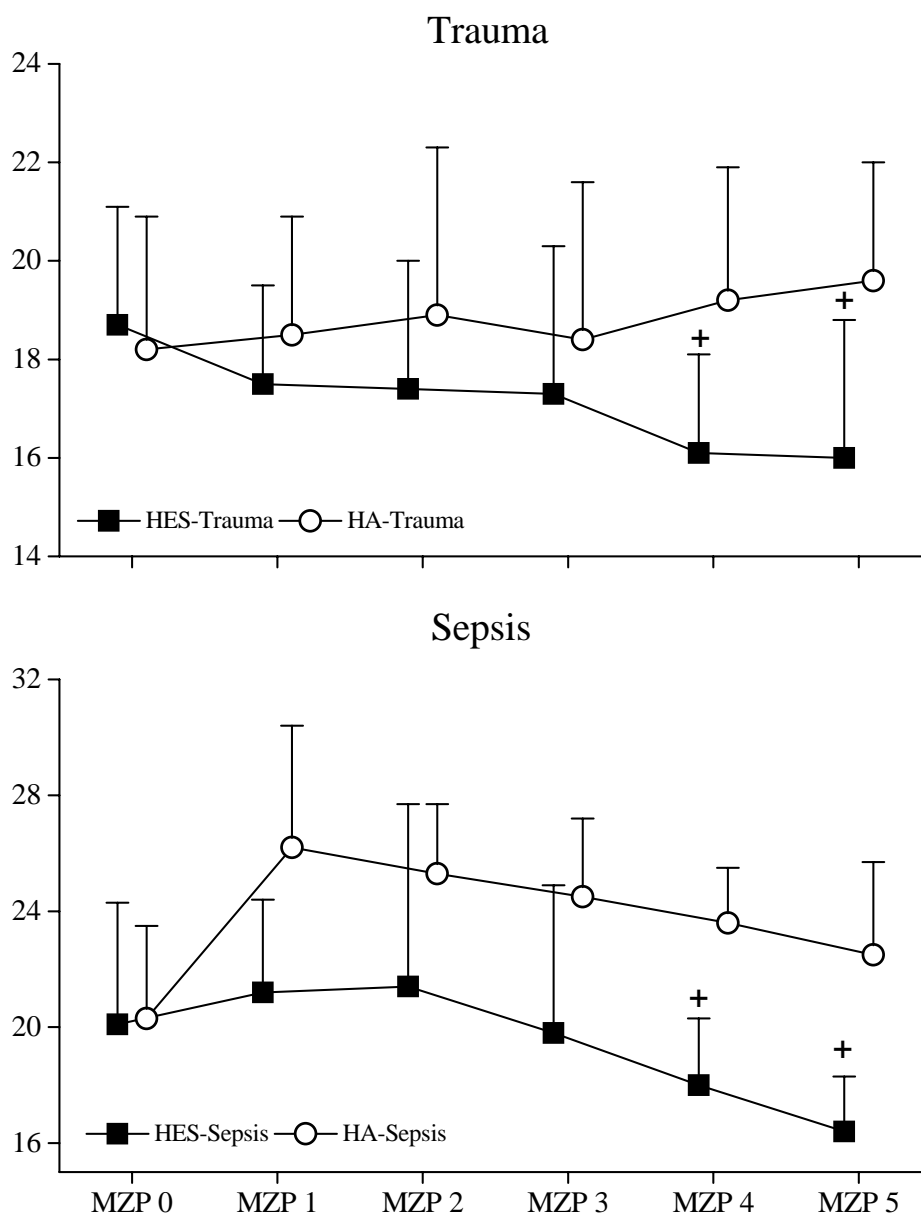


Abb. 2: APACHE-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) im Verlauf
 * = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.6 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Der mittlere arterielle Druck zeigte in den beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

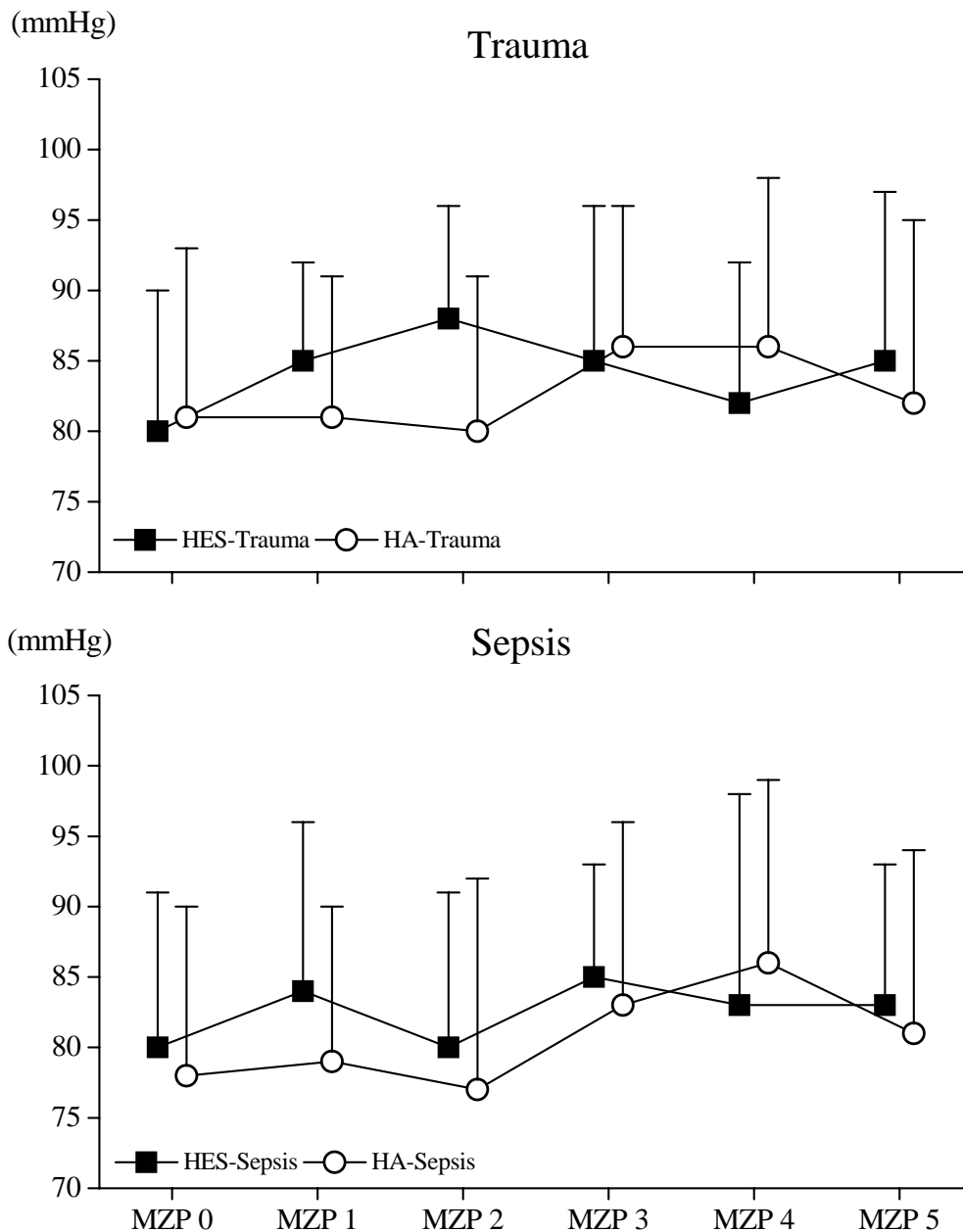


Abb. 3: Mittlerer arterieller Druck (MAP) in mmHg

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.7 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz zeigte in den beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

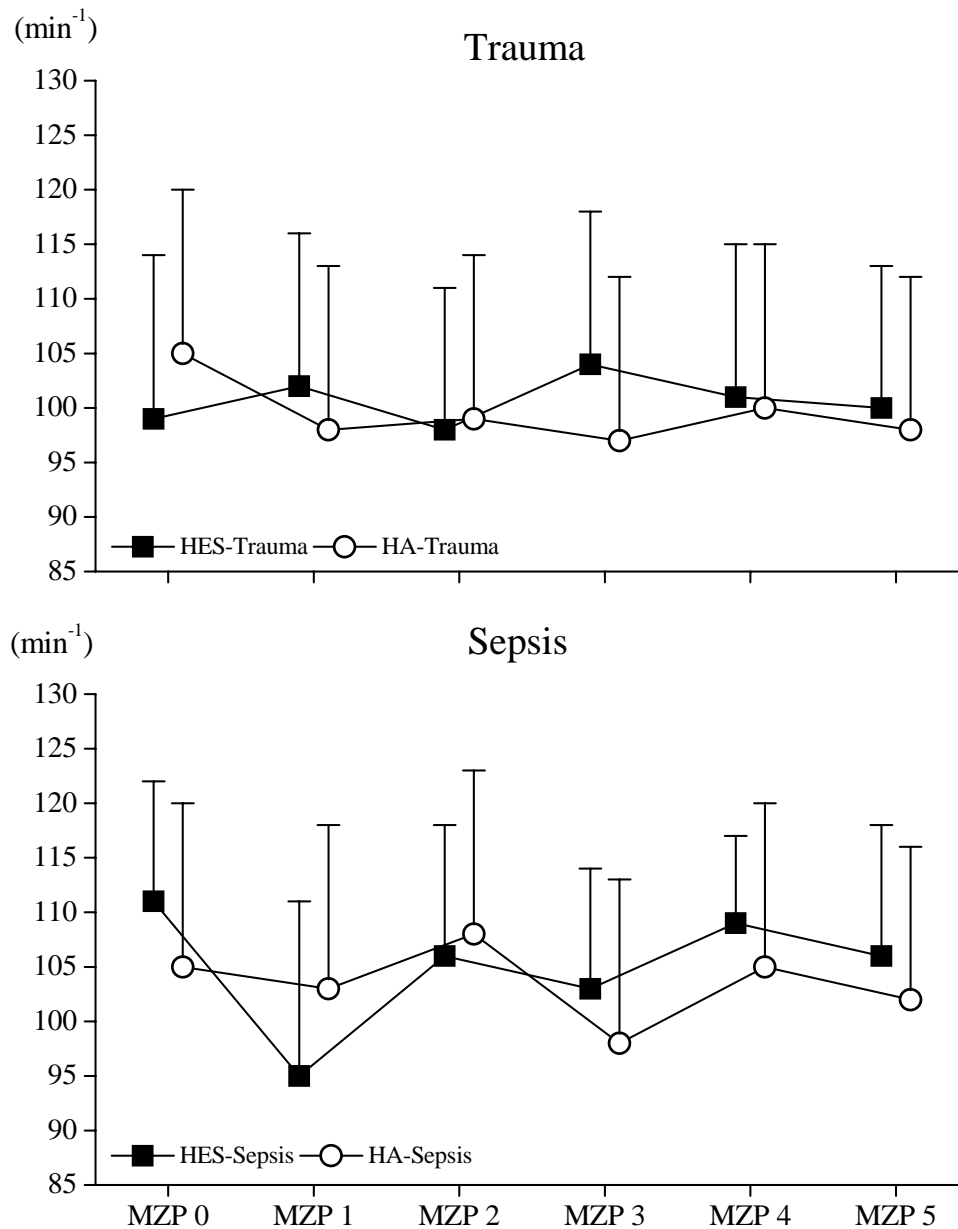


Abb. 4: Herzfrequenz (HF) pro Minute

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.8 Herzindex/Cardiac index (CI)

Die HES-Trauma-Gruppe zeigte zu den Messzeitpunkten (MZIP) 1-4 einen signifikanten Anstieg des Herzindex gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0) sowie gegenüber der HA-Trauma-Gruppe. Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zu den Messzeitpunkten (MZIP) 1-5 einen signifikanten Anstieg des Herzindex gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0) sowie gegenüber der HA-Sepsis-Gruppe.

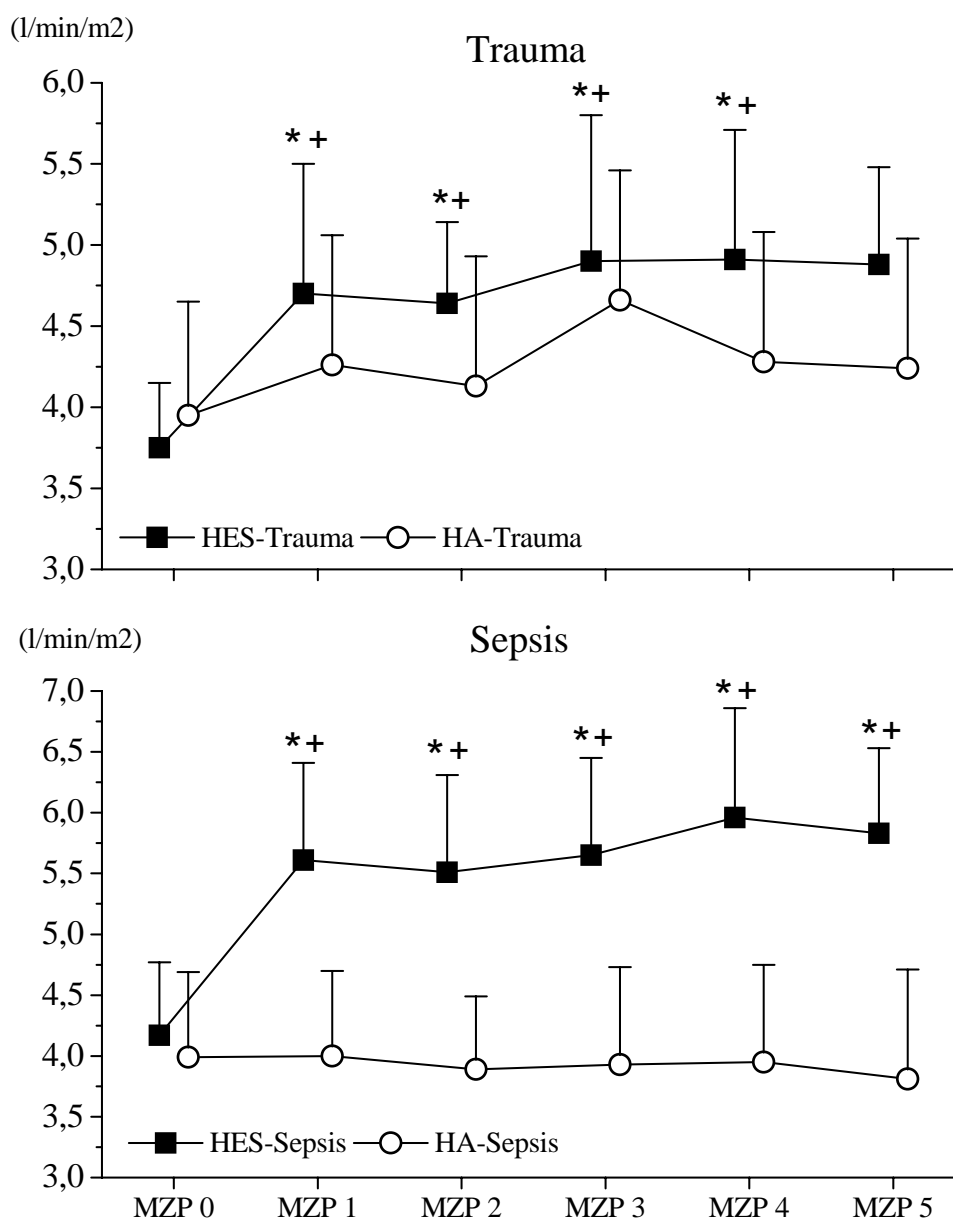


Abb. 5: Herzindex (CI) in l/min/m²

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.9 Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP)

Der pulmonalarterielle Mitteldruck zeigte in den beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

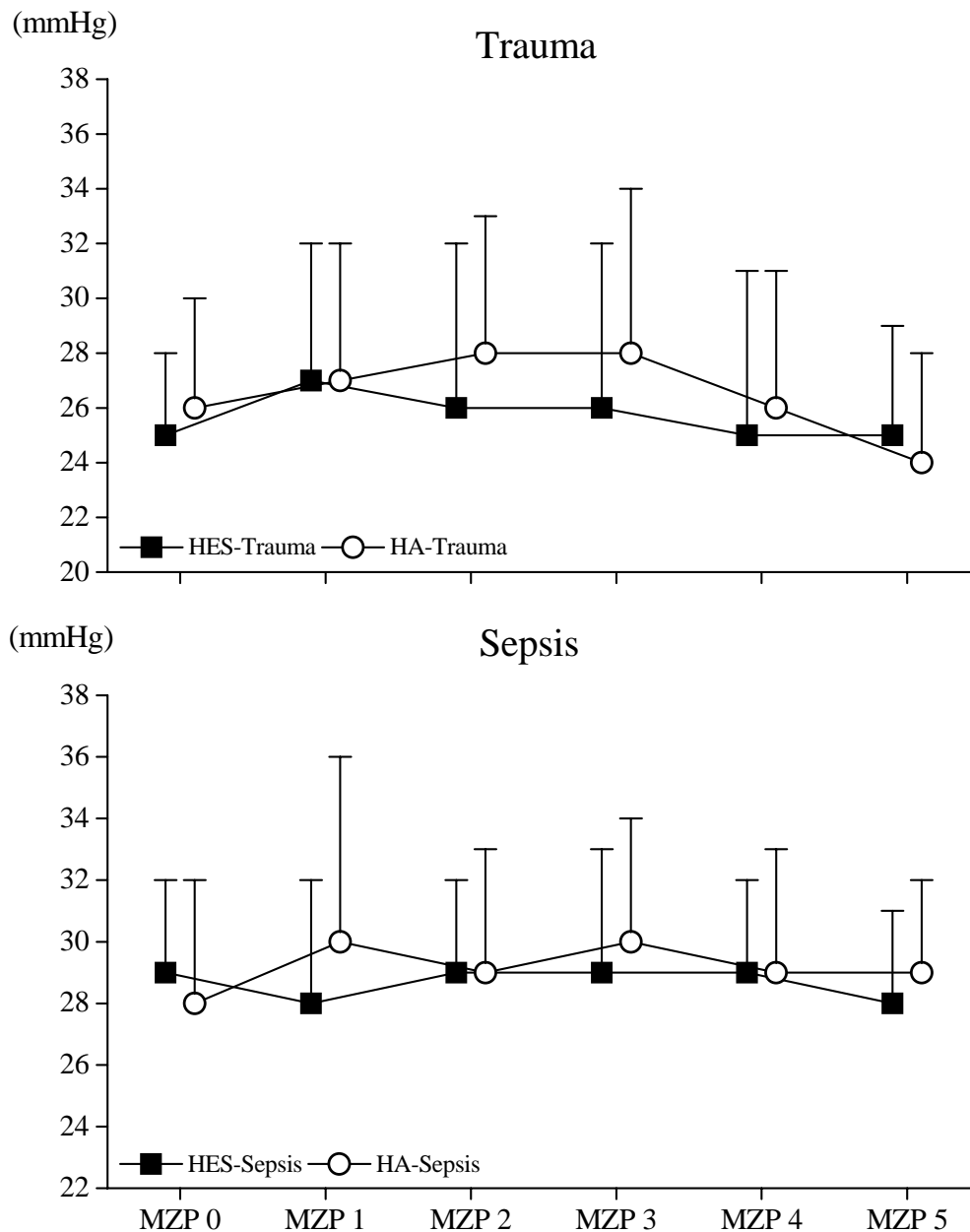


Abb. 6: Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAP) in mmHg

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.10 Pulmonalarterieller Verschlußdruck (PCWP)

Der pulmonalarterielle Verschlußdruck zeigte in den beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

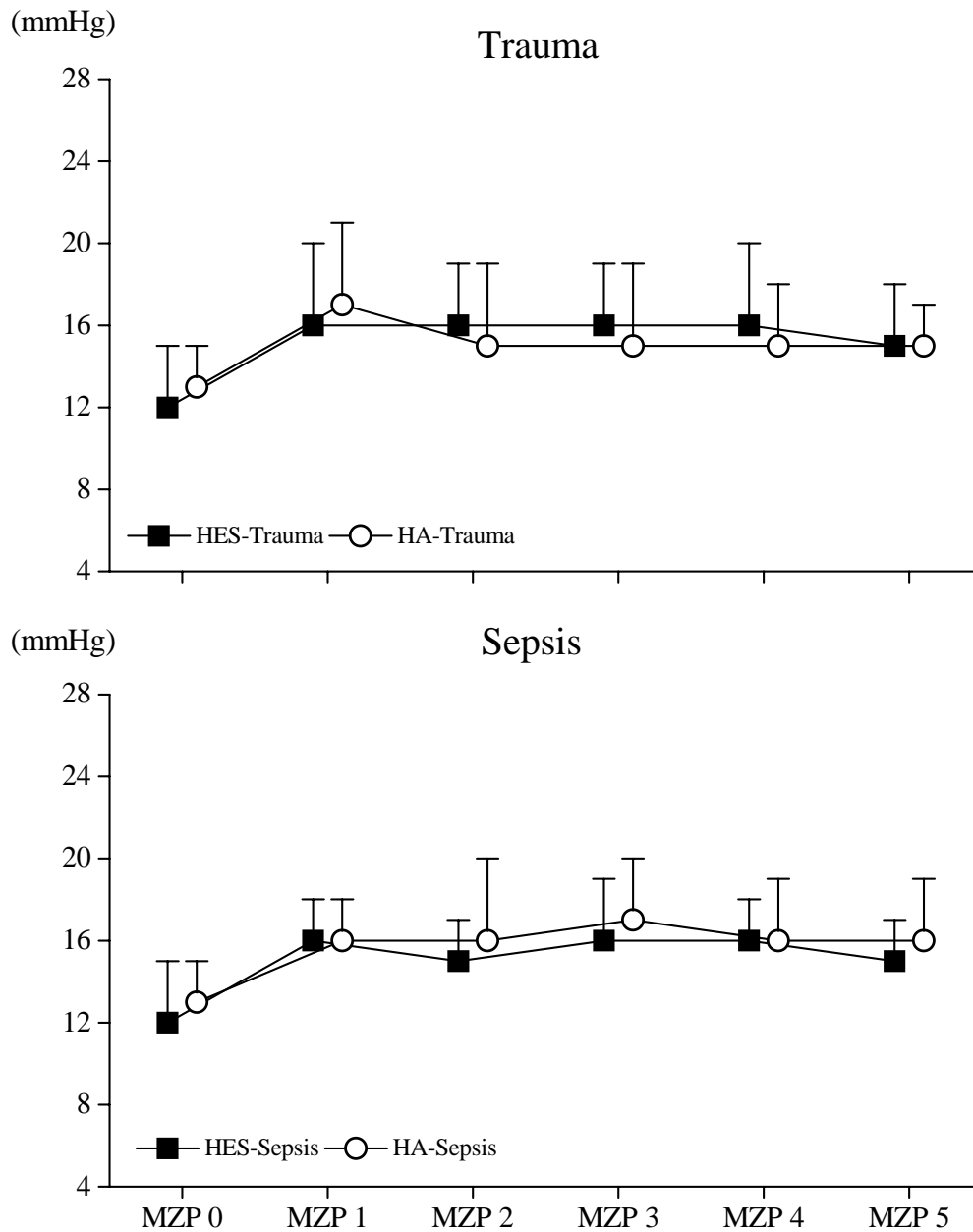


Abb. 7: Pulmonalarterieller Verschlußdruck (PCWP) in mmHg
 * = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.11 Systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI)

In der Trauma-Gruppe kam es sowohl unter HES- als auch unter HA-Gabe zu einem Absinken des systemvaskulären Widerstandes. In der HES-Trauma-Gruppe war der systemvaskuläre Widerstand zum Messzeitpunkt (MZIP) 1-5 signifikant gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0) vermindert. In der HES-Sepsis-Gruppe kam es zum Messzeitpunkt (MZIP) 1-5 zu einem signifikanten Abfall des systemvaskulären Widerstandes gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Zu den Messzeitpunkten (MZIP) 1-5 zeigten sich signifikante Unterschiede gegenüber der HA-Gruppe.

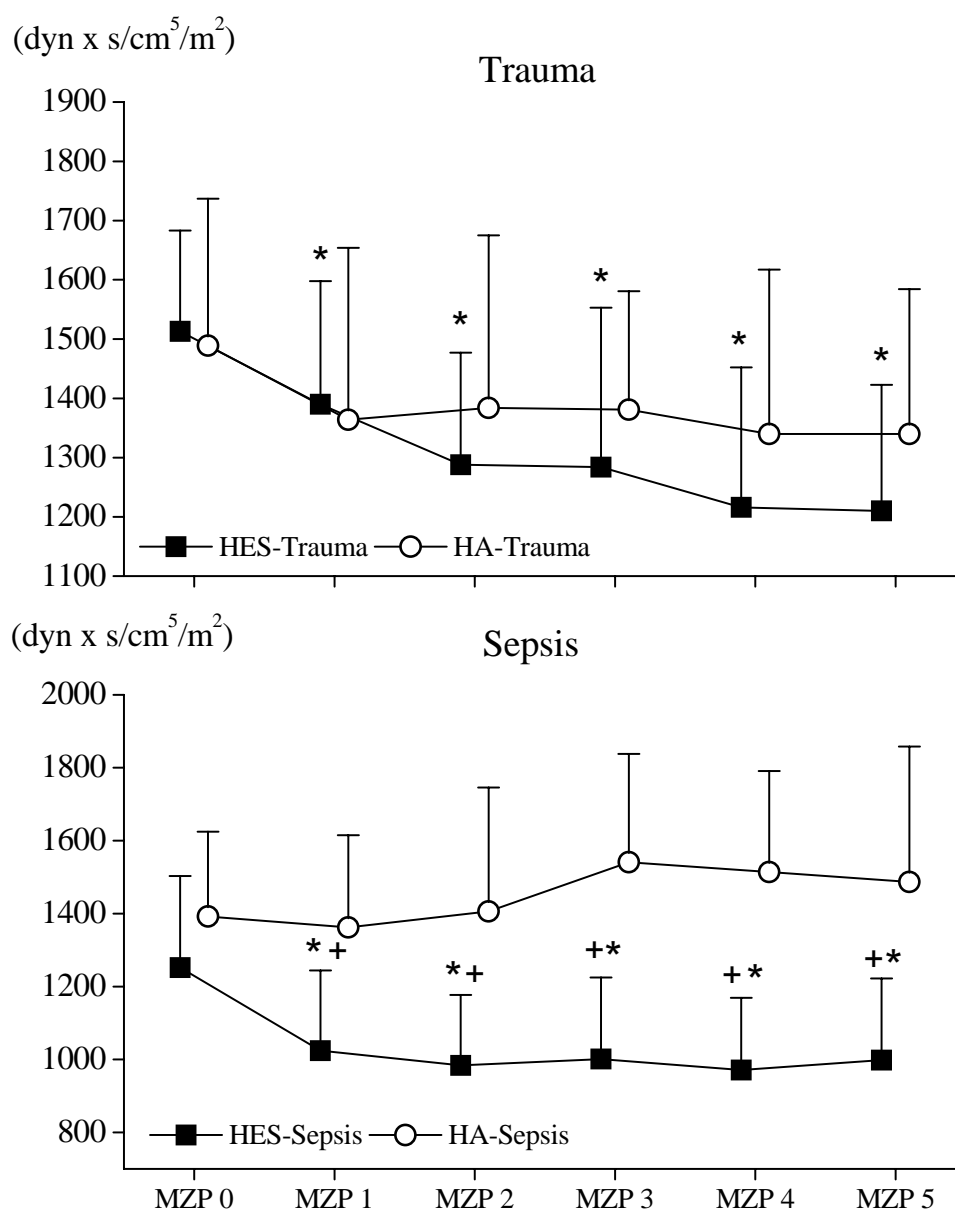


Abb. 8: Systemvaskulärer Widerstandsindex (SVRI) in dyn x sec/cm⁵/m²

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.12 Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF)

In der Gruppe der Trauma-Patienten kam es zu keinen signifikanten Unterschieden während des gesamten Untersuchungszeitraumes. In der HES-Sepsis-Gruppe kam es zum Meßzeitpunkt (MZP) 1-5 zu einem signifikanten Anstieg der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion gegenüber dem Ausgangswert (MZP 0). Zum Messzeitpunkt (MZP) 1-5 waren die Unterschiede signifikant gegenüber der HA-Gruppe.

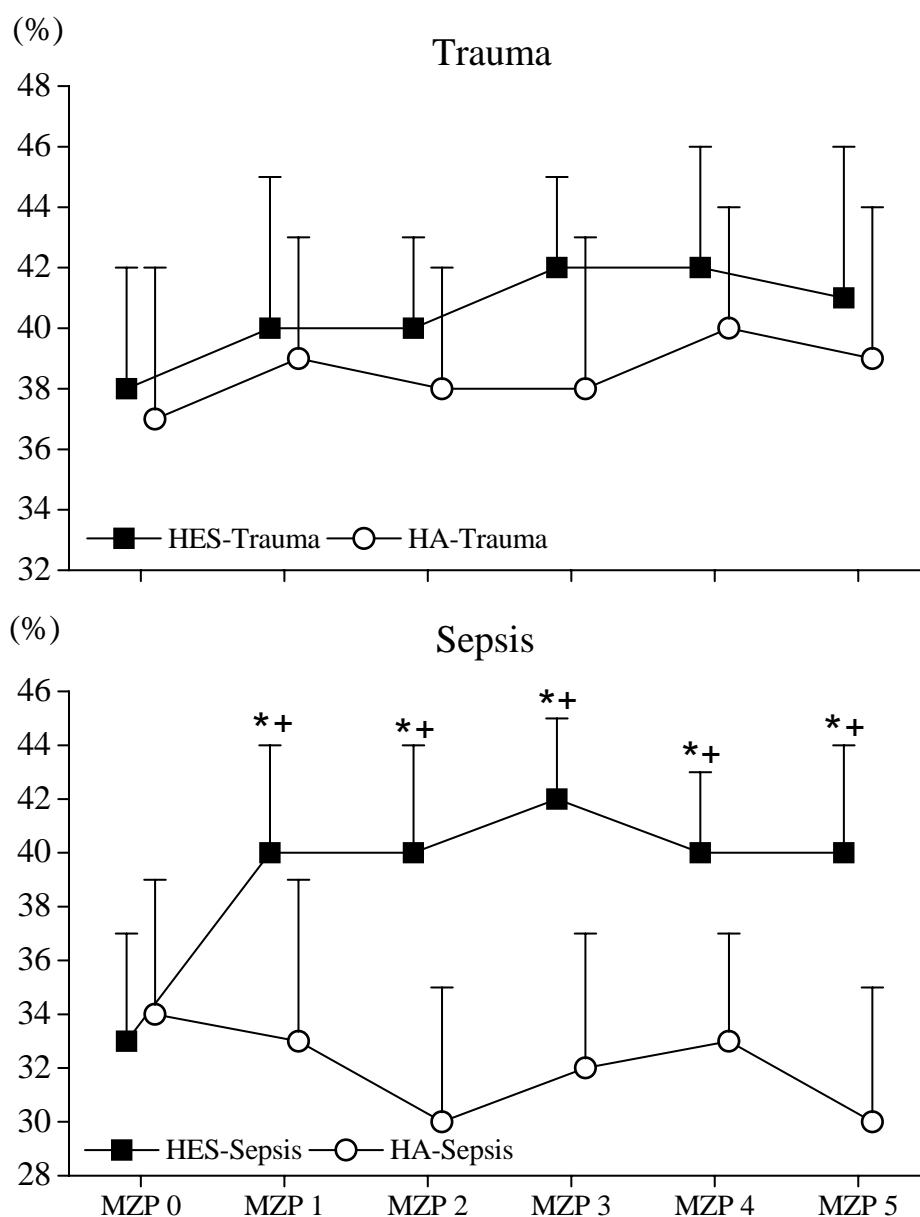


Abb. 9: Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) in %

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.13 Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Volumenindex (RVEDVI)

In der Gruppe der Trauma-Patienten kam es zu keinen signifikanten Unterschieden während des gesamten Untersuchungszeitraumes. In der Sepsis-Gruppe kam es in beiden Volumengruppen zu einem Anstieg der rechtsventrikulären enddiasstolischen Volumenindizes. Signifikante Unterschiede bestanden nur in der HES-Sepsis-Gruppe, hier zeigte sich zum Messzeitpunkt (MZIP) 1-5 gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0) ein signifikanter Anstieg.

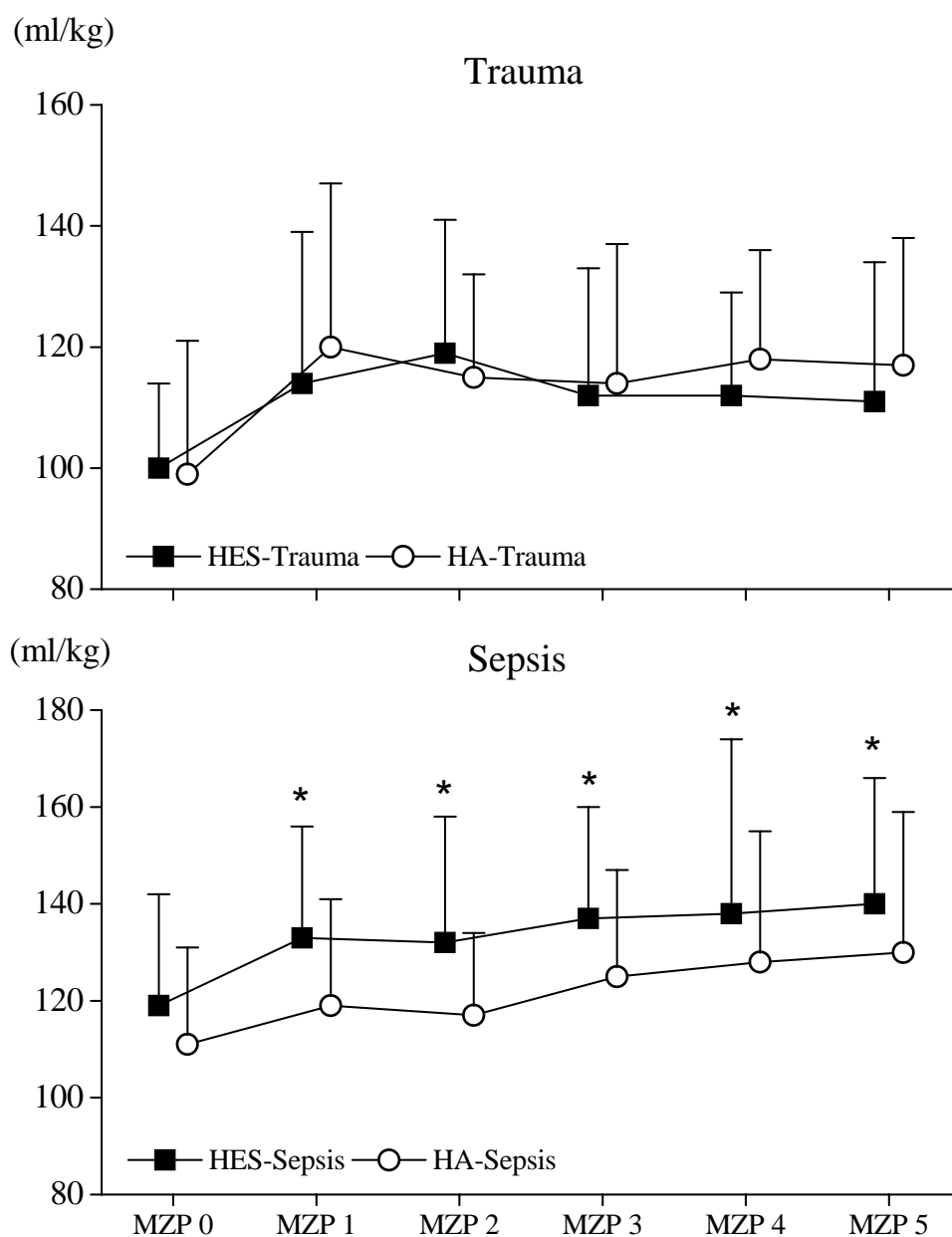


Abb. 10. Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Volumenindex (RVEDVI) in ml/kg
 * = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.14 Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex (RVESVI)

Während des Untersuchungszeitraums zeigte sich in beiden Gruppen ein nahezu unveränderter Kurvenverlauf der rechtsventrikulären endsystolischen Volumenindizes. Signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen zeigten sich jedoch nicht.

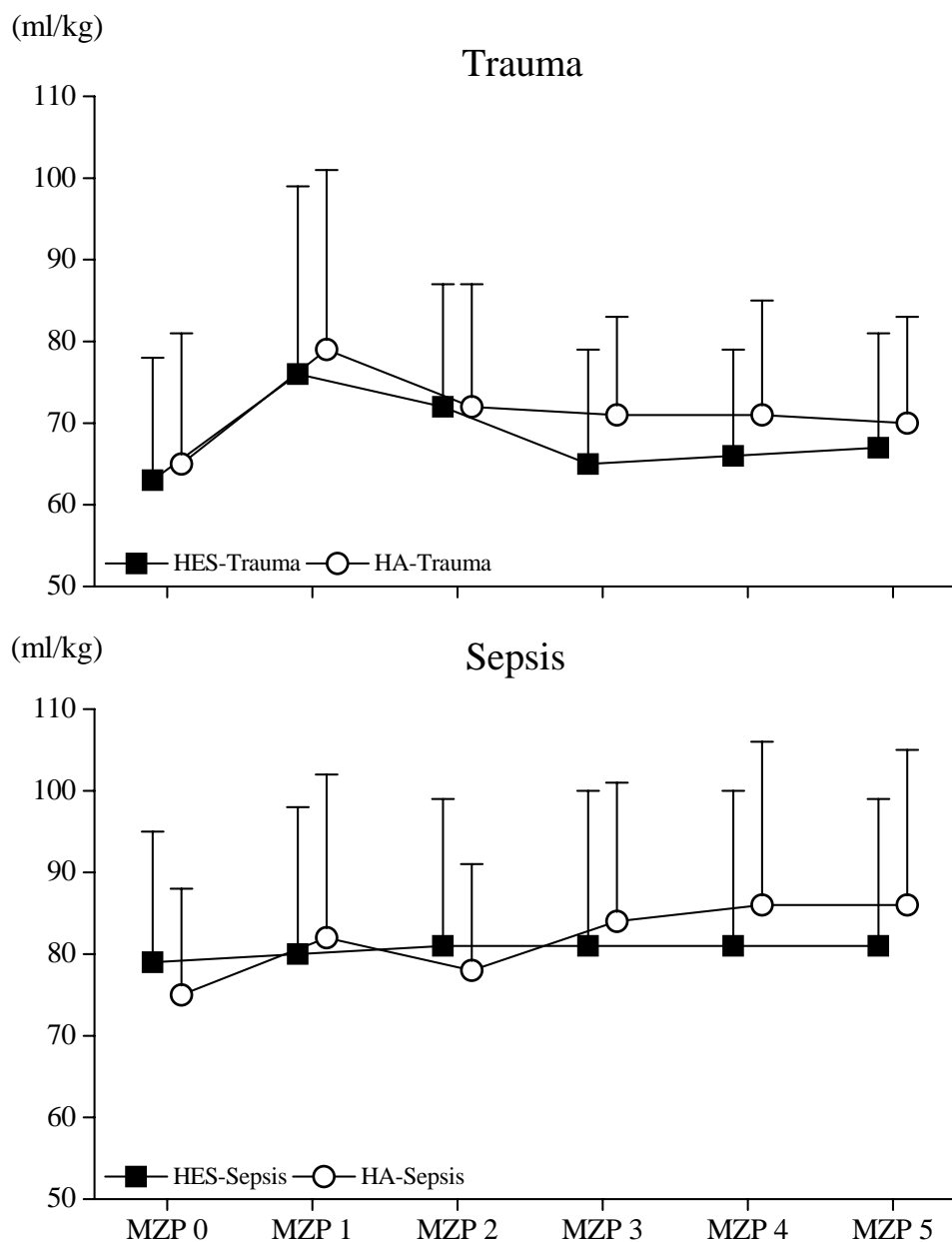


Abb. 11: Rechtsventrikulärer Endsystolischer Volumenindex (RVESVI) in ml/kg
 * = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.15 Zentraler Venendruck (ZVD)

Während des Untersuchungszeitraums zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg des zentralen Venendrucks. Signifikante Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen zeigten sich jedoch nicht.

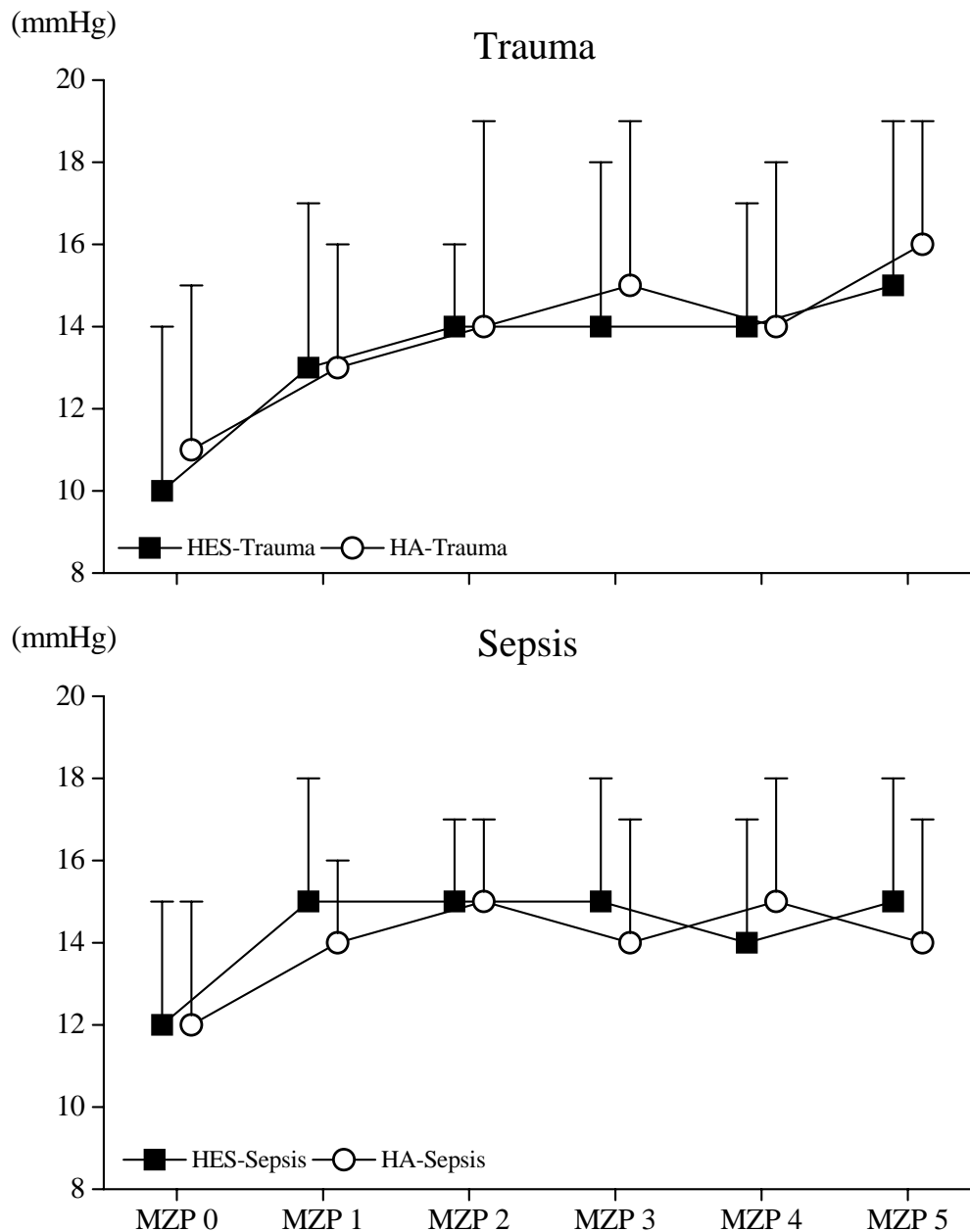


Abb. 12: Zentraler Venendruck (ZVD) in mmHg

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.16 Oxygenationsquotient: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Die HES-Trauma-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1-5 einen signifikanten Anstieg des Oxygenationsquotienten gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Meßzeitpunkt (MZIP) 2,3 kam es in der HES-Trauma-Gruppe zu signifikanten Unterschieden zu den korrespondierenden Werten in der HA-Trauma Gruppe. Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt 1-5 einen signifikanten Anstieg des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Quotienten gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Meßzeitpunkt 1-5 war der Anstieg in der HES-Sepsis-Gruppe signifikant gegenüber den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

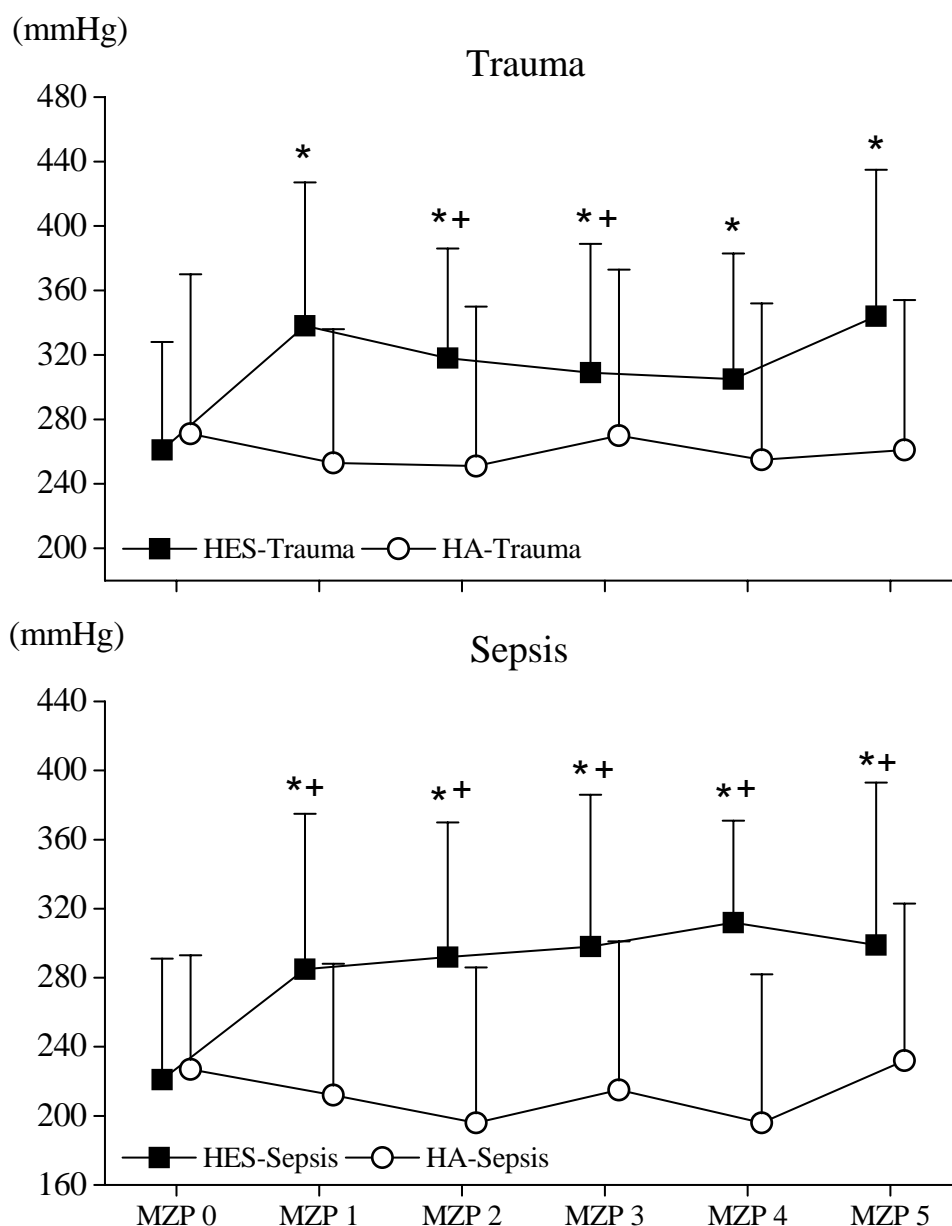


Abb. 13: Oxygenationsquotient in mmHg

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.17 Sauerstofftransportkapazitätsindex (DO₂I)

Die HES-Trauma-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1-5 einen signifikanten Anstieg der Sauerstofftransportkapazität gegenüber ihrem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1-5 war der Anstieg in der HES-Trauma-Gruppe signifikant gegenüber den korrespondierenden Werten in der HA-Trauma-Gruppe.

Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Messzeitpunkt (MZIP) 1-5 einen signifikanten Anstieg der Sauerstofftransportkapazität gegenüber ihrem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1-5 war der Anstieg in der HES-Sepsis-Gruppe signifikant gegenüber den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

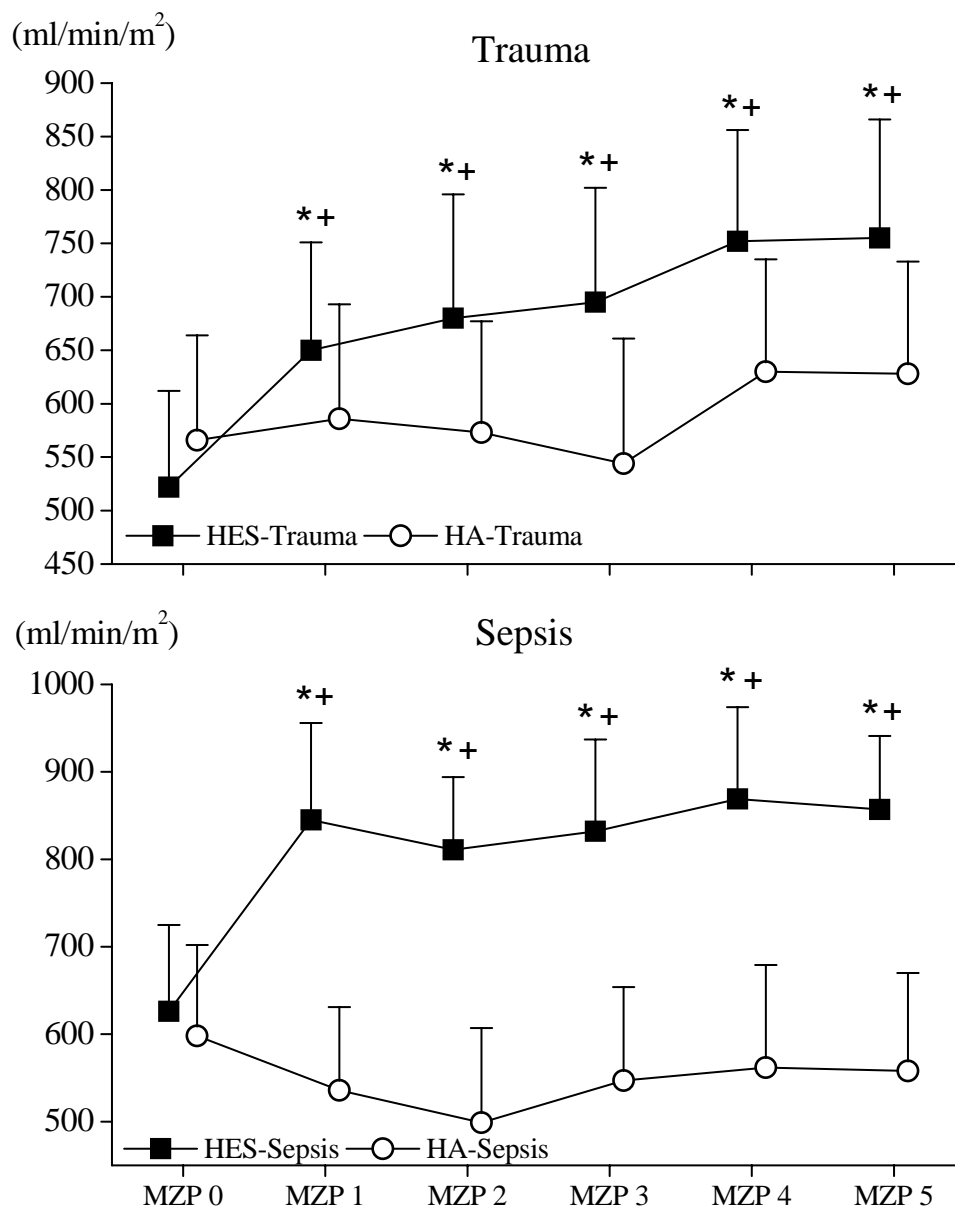


Abb. 14: Sauerstofftransportkapazitätsindex (DO₂I) in ml/min/m²

* = p < 0,05 Unterschied zum Ausgangswert, + = p < 0,05 Unterschied zwischen den Gruppen

3.18 Sauerstoffaufnahmeindex (VO₂I)

Die HES-Trauma-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1-5 einen signifikanten Anstieg des Sauerstoffaufnahmeindex gegenüber ihrem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1,3,4,5 war der Anstieg in der HES-Trauma-Gruppe signifikant gegenüber den korrespondierenden Werten in der HA-Trauma-Gruppe. Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt 1-5 einen signifikanten Anstieg des Sauerstoffaufnahmeindex gegenüber ihrem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1-5 war der Anstieg in der HES-Sepsis-Gruppe signifikant gegenüber den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

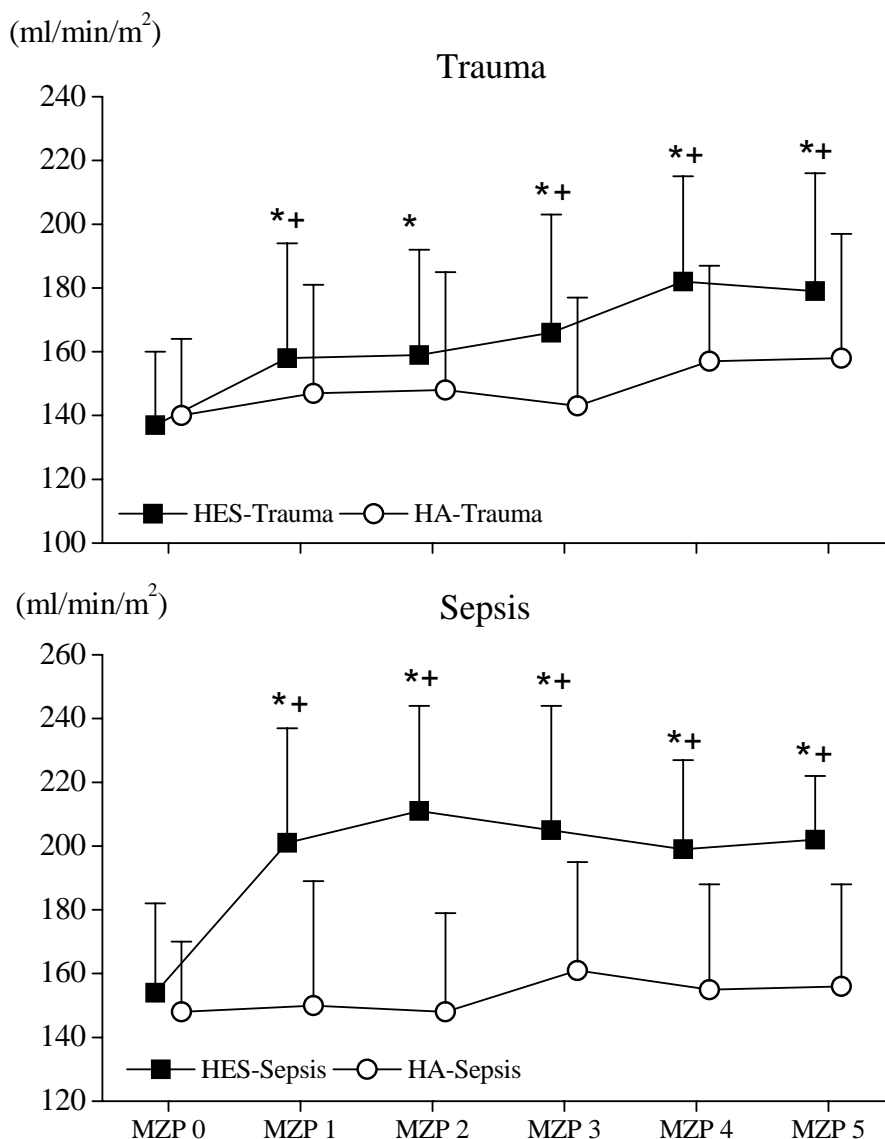


Abb. 15: Sauerstoffaufnahmeindex (VO₂I) in ml/min/m²

* = p < 0,05 Unterschied zum Ausgangswert, + = p < 0,05 Unterschied zwischen den Gruppen

3.19 Intramukosale pH-Wert (pHi)

In der Gruppe der Trauma-Patienten zeigte der intramukosale pH-Wert (pHi) einen nahezu unveränderten Verlauf, signifikante Unterschiede wurden nicht gemessen. In der HA-Sepsis-Gruppe kam es zu einem Abfall des intramukosalen pH-Wertes; zum Messzeitpunkt 2,3,4,5 war dieser signifikant zum Ausgangswert (MZP 0). Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte einen nahezu unveränderten Kurvenverlauf, zum Meßzeitpunkt (MZP) 2,3,4,5 kam es zu signifikanten Unterschieden zu den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

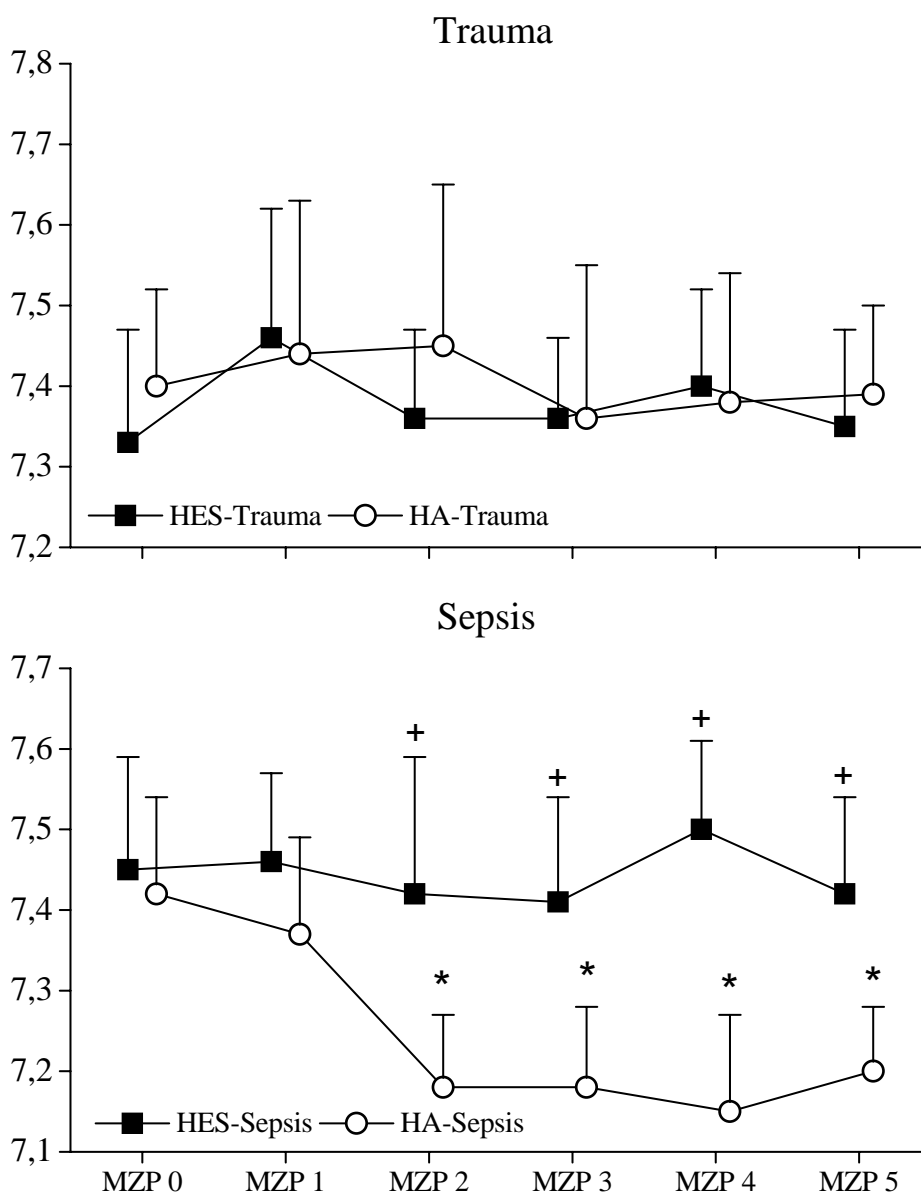


Abb. 16: Intramukosale pH-Wert ($pHi = 6,1 + \log 1,0 + \{ [HCO_3^-] / [PCO_2 \times 0,03] \}$)

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.20 Antidiuretisches Hormon (ADH)

Die HES-Trauma-Gruppe zeigte einen Abfall des antidiuretischen Hormons; zum Messzeitpunkt (MZIP) 5 war dieser signifikant gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Zu den Meßzeitpunkten (MZIP) 2-5 waren die Unterschiede in der HES-Trauma-Gruppe signifikant zu den korrespondierenden Werten in der HA-Trauma-Gruppe. Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt (MZIP) 2-5 einen signifikanten Abfall des Antidiuretischen Hormons gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Meßzeitpunkt (MZIP) 2-5 kam es in der HES-Sepsis-Gruppe zu signifikanten Unterschieden zu den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

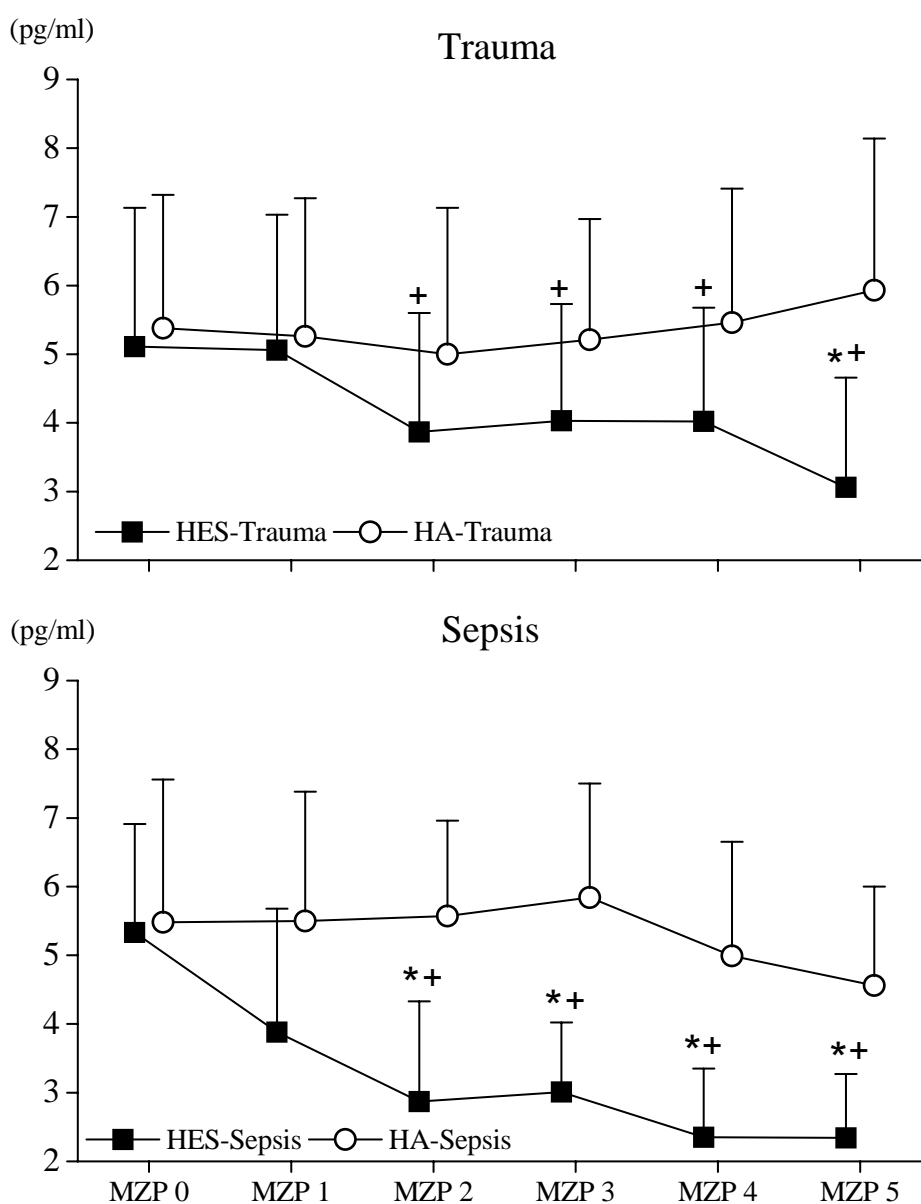


Abb. 17: Antidiuretisches Hormon (ADH) in pg/ml

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.21 Endothelin

In der Gruppe der Trauma-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte einen Abfall der Endothelinkonzentrationen, zum Meßzeitpunkt (MZP) 4,5 war dieser signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Zum Meßzeitpunkt (MZP) 2-5 kam es in der HES-Sepsis-Gruppe zu signifikanten Unterschieden zu den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

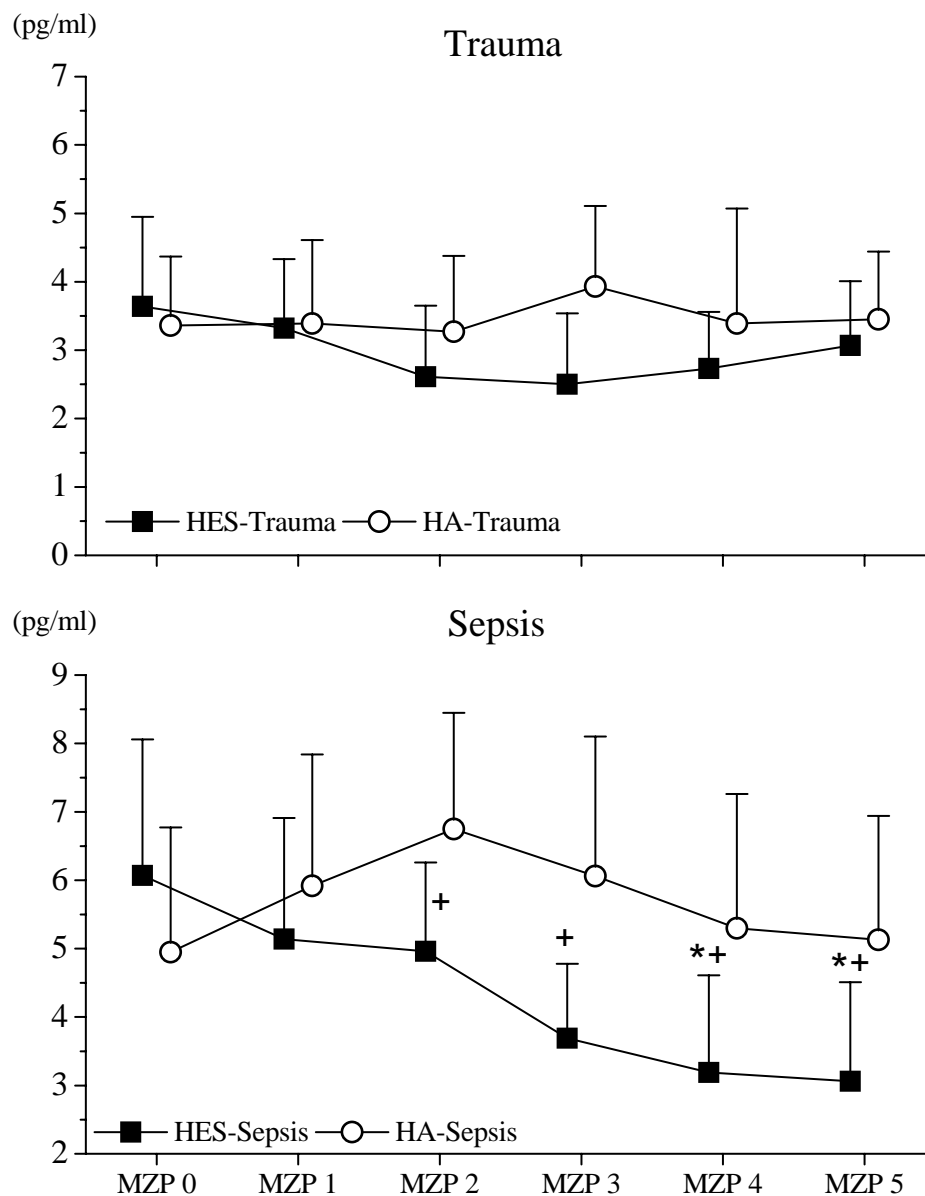


Abb. 18: Endothelin in pg/ml

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.22 Adrenalin

Sowohl in der HES-Trauma-Gruppe, als auch in der HA-Trauma-Gruppe kam es zum Messzeitpunkt (MZIP) 3,4,5 zu einem signifikanten Abfall der Adrenalin-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt (MZIP) 1 einen signifikanten Anstieg, zum Messzeitpunkt (MZIP) 4,5 einen signifikanten Abfall der Adrenalin-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Die HA-Sepsis-Gruppe zeigte zum Messzeitpunkt (MZIP) 1-5 einen signifikanten Anstieg der Adrenalin-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Zu den Meßzeitpunkten (MZIP) 3,4,5 waren die Unterschiede in der HA-Sepsis-Gruppe signifikant zu den korrespondierenden Werten in der HES-Sepsis-Gruppe.

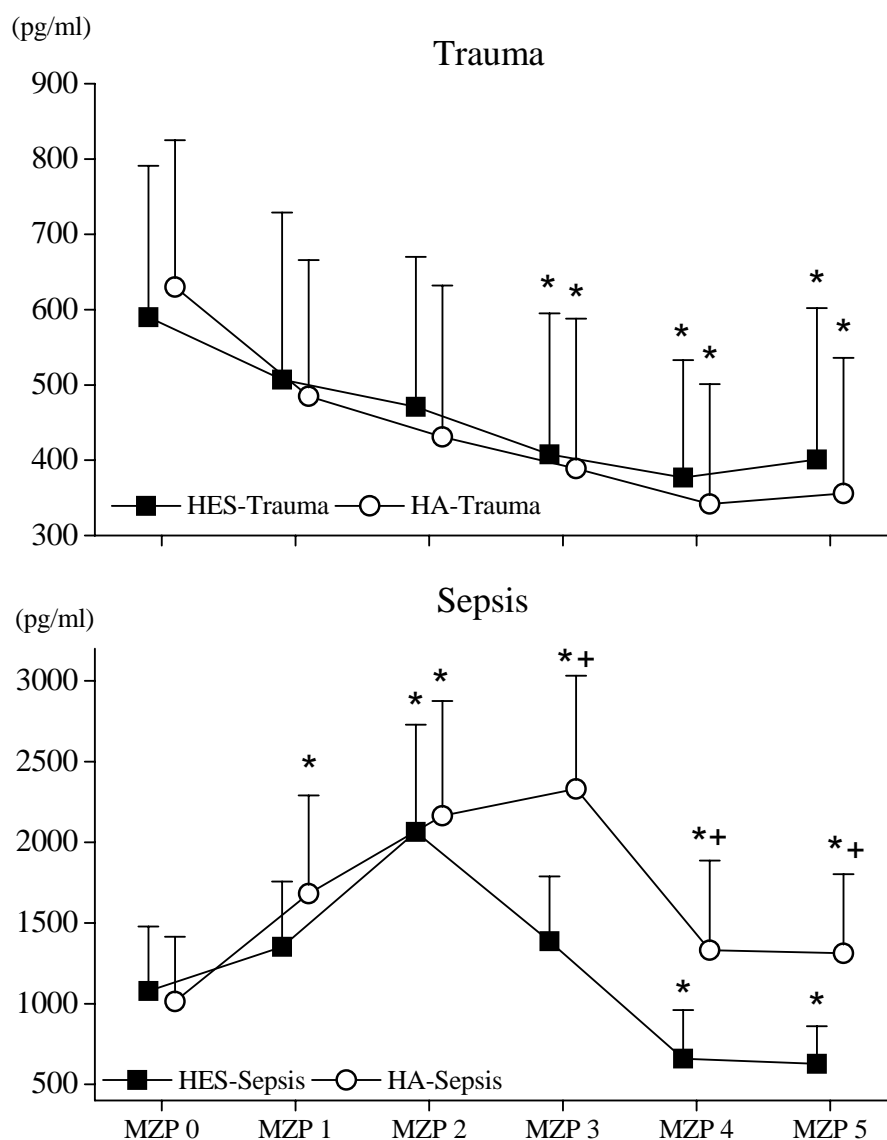


Abb. 19: Adrenalin in pg/ml

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.23 Noradrenalin

In der HES-Trauma-Gruppe kam es zum Meßzeitpunkt (MZIP) 3,4,5 und in der HA-Trauma-Gruppe zum Meßzeitpunkt (MZIP) 4,5 zu einem signifikanten Abfall der Noradrenalin Konzentration gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). In der HES-Sepsis-Gruppe kam es zum Meßzeitpunkt (MZIP) 3,4,5 zu einem signifikanten Abfall der Noradrenalin-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0) sowie zu signifikanten Unterschieden zu den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe. In der HA-Sepsis-Gruppe kam es zum Meßzeitpunkt (MZIP) 5 zu einen signifikanten Anstieg der Noradrenalin-Konzentration im Vergleich zu Ausgangswert(MZIP 0).

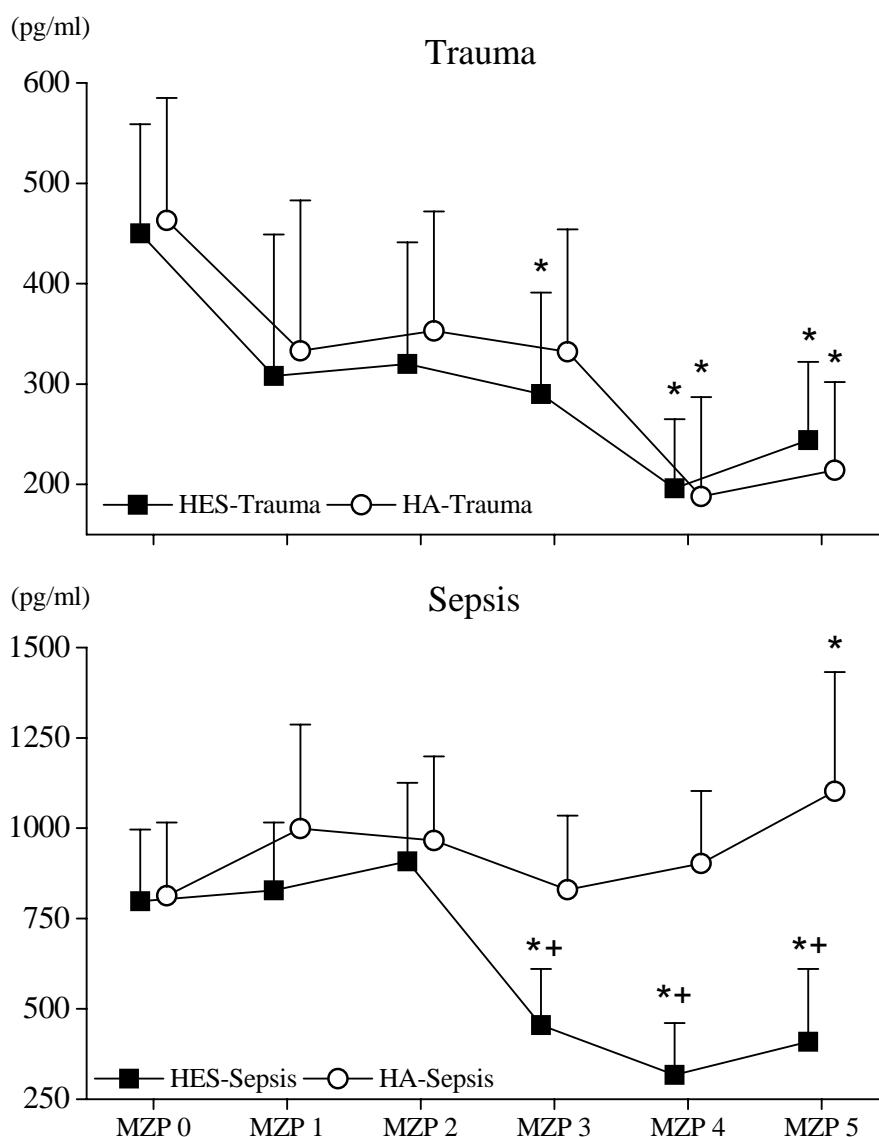


Abb. 20: Noradrenalin in pg/ml

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.24 Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

In der Gruppe der Trauma-Patienten kam es zum Messzeitpunkt (MZIP) 1-4 sowohl in der HES-Gruppe als auch in der HA-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg der ANP-Konzentration gegenüber ihrem Ausgangswert (MZIP 0). In der HA-Sepsis-Gruppe kam es am Meßzeitpunkt (MZIP) 1-5 zu einem signifikanten Anstieg der ANP-Konzentration im Vergleich zu ihrem Ausgangswert (MZIP 0) sowie zu signifikanten Unterschieden zu den korrespondierenden Werten in der HES-Sepsis-Gruppe.

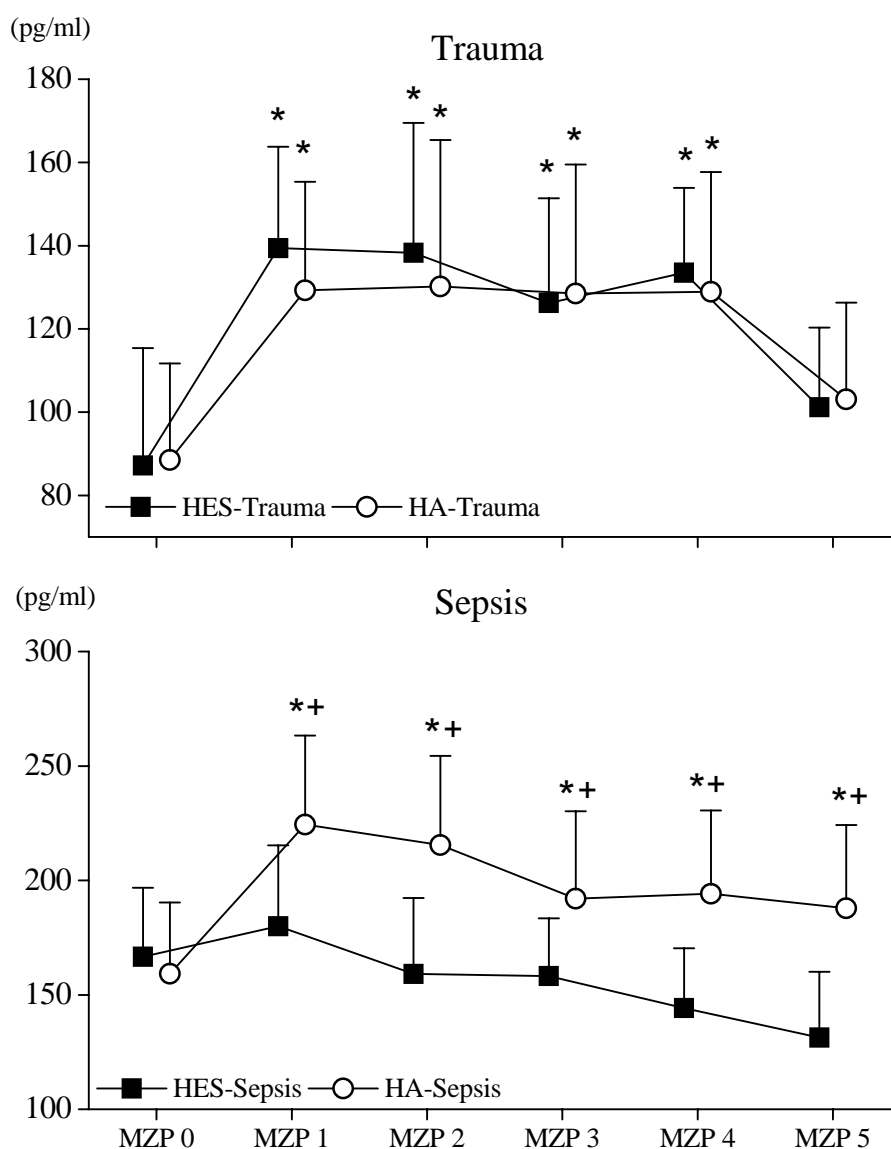


Abb. 21: Atriales natriuretisches Peptid (ANP) in pg/ml

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.25 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α}

In der Gruppe der Trauma-Patienten kam es zu keinen signifikanten Unterschieden während des gesamten Untersuchungszeitraumes. Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Meßzeitpunkt (MZP) 4,5 einen signifikanten Abfall der der 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} Konzentration gegenüber ihrem Ausgangswert (MZP 0). Zum Messzeitpunkt (MZP) 4,5 war der Konzentrationsunterschied in der HES-Sepsis-Gruppe signifikant zu den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

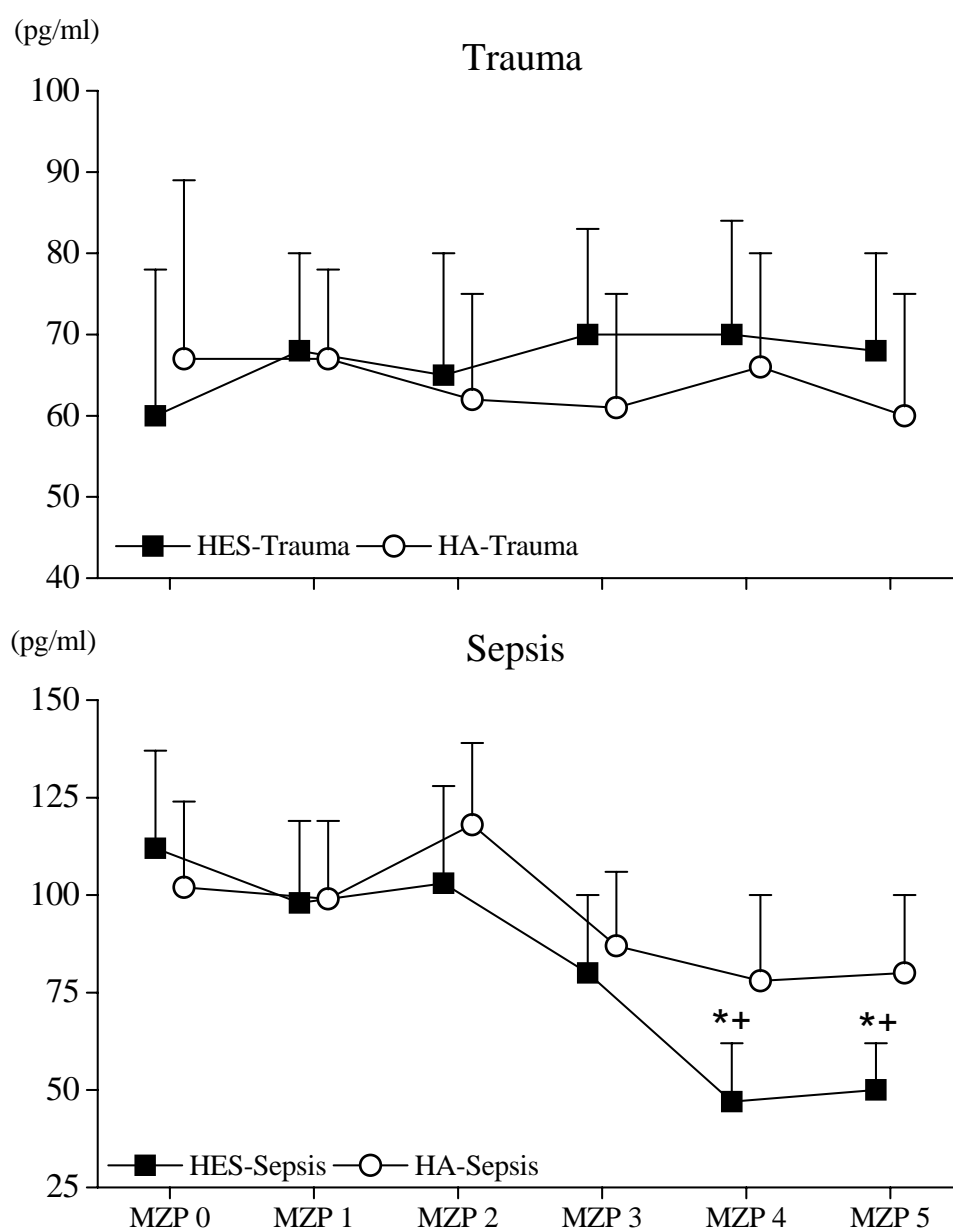


Abb. 22: 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} in pg/ml

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

3.26 Monoethylglycinoxylidid-Test (MEGX)

In der Gruppe der Trauma-Patienten kam es zu keinen signifikanten Unterschieden während des Untersuchungszeitraumes. Die HES-Sepsis-Gruppe zeigte zum Messzeitpunkt (MZIP) 2-5 einen signifikanten Anstieg der MEGX-Konzentration im Vergleich zu ihrem Ausgangswert (MZIP 0). Die HA-Sepsis-Gruppe zeigte zum Messzeitpunkt (MZIP) 4,5 einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert (MZIP 0). Zum Messzeitpunkt (MZIP) 2-4 kam es in der HES-Sepsis-Gruppe zu signifikanten Unterschieden zu den korrespondierenden Werten in der HA-Sepsis-Gruppe.

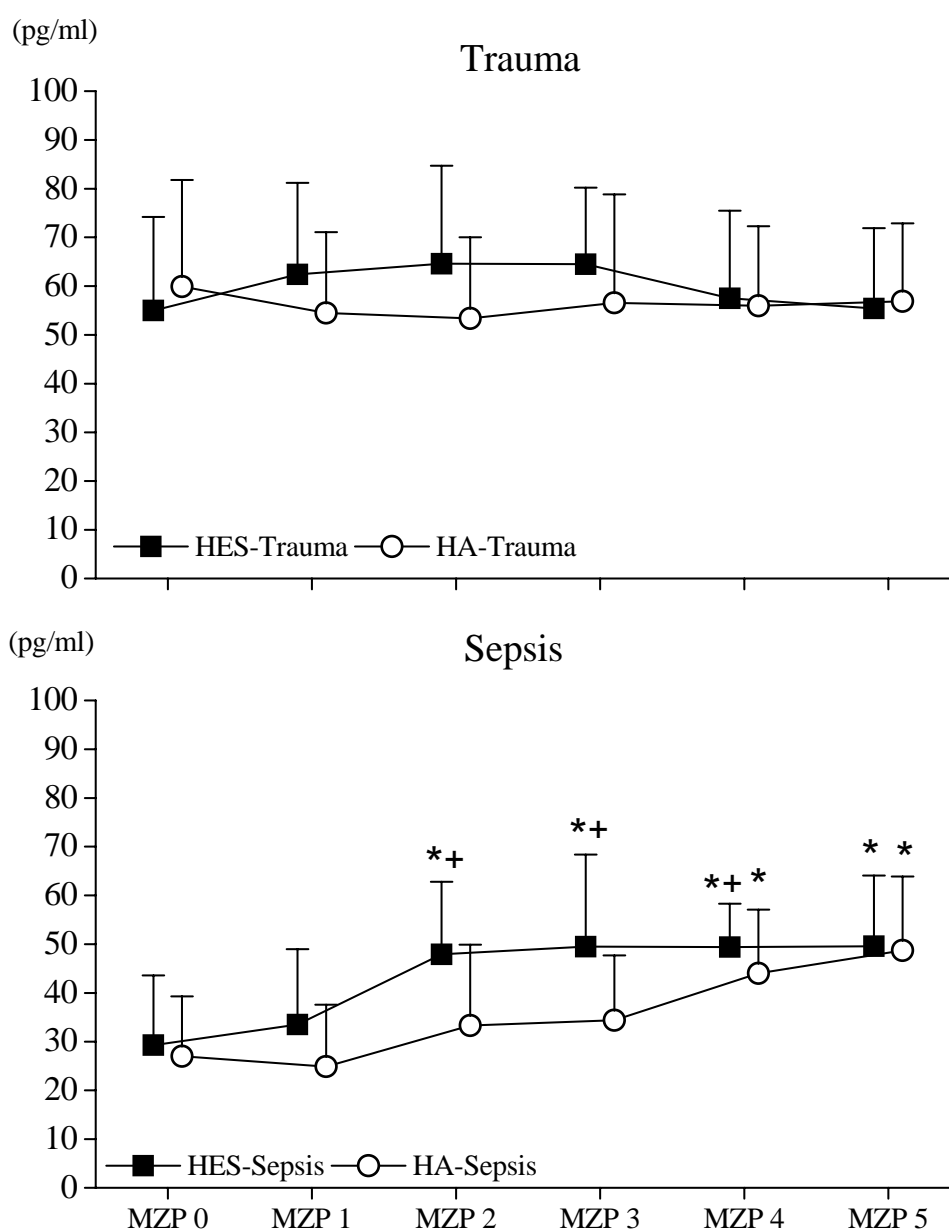


Abb. 23: Monoethylglycinoxylidid (MEGX) in pg/ml

* = $p < 0,05$ Unterschied zum Ausgangswert, + = $p < 0,05$ Unterschied zwischen den Gruppen

4. Diskussion

4.1 Volumenersatz bei kritisch kranken Patienten

Die Volumentherapie ist von zentraler Bedeutung für die Stabilisierung der Herz-Kreislauffunktion bei Krankheiten, die zu einem absoluten oder relativen intravasalen Volumenmangel führen. Im Rahmen des Volumenersatzes stehen kristalloide sowie kolloidale Volumenersatzlösungen zur Verfügung.

Für die initiale Kreislaufstabilisierung von akuten Volumenmangelzuständen kann praktisch jedes Volumenersatzmittel verwendet werden, wenn gleich kolloidale den kristalloiden Volumenersatzlösungen überlegen sind, wenn es um einen möglichst schnellen und effektiven Volumenersatz geht (179). Schwerkranke Patienten im Rahmen der Intensivmedizin benötigen häufig Volumenersatzmitteln über Tage, mitunter auch über Wochen um eine ausreichende Hämodynamik zu garantieren. In den meisten klinischen Studien wurden die Effekte verschiedener Volumenersatzmittel nur über einen sehr begrenzten Zeitraum beobachtet. Die vorliegende Studie hingegen betrachtet einen Zeitraum von 5 Tagen, wobei verschiedene hämodynamische Parameter sowie deren Regulatoren untersucht wurden.

4.1.2 Die “Kristalloid versus Kolloid Debatte“

Die Frage, welcher Volumenersatzlösung den Vorzug zu geben ist, ob kristalloider oder kolloidaler Volumenersatz, scheint mehr ein Glaubenskrieg als ein Diskussionsthema zu sein. Als Hauptargument für den kristalloiden Volumenersatz gelten die niedrigen Kosten und das Fehlen jeglicher Nebenwirkungen. Dabei besteht bei Gabe isotoner Kochsalzlösung die Gefahr einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose (168). Bei Zufuhr von Ringer-Laktat-Lösung besteht bei Niereninsuffizienz durch seinen Kaliumgehalt eine relative Kontraindikation. Aufgrund seines Kalziumgehaltes begünstigt es bei Patienten im hypovolämischen Schocks das No-Reflow-Phänomen (125,148). Die Gabe von Glukoselösungen führt zur Produktion von Laktat in ischämischen Geweben, insbesondere kann somit eine cerebrale Ischämie gefördert werden (106).

Häufig werden in der Debatte bezüglich des idealen Volumenersatzmittels physiologische Tatsachen nicht ausreichend gewürdigt und die Verteilung der verschiedenen Infusionslösungen auf die Flüssigkeitskompartimente des Körpers nicht beachtet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Körper nicht nur aus einem extrazellulären und einem intrazellulären Raum besteht, sondern dass sich der extrazelluläre Raum aus dem intravasalen und interstitiellen Raum zusammensetzt.

Der interstitielle Raum ist etwa viermal größer als der intravasale Raum, so daß etwa nur 20% einer infundierten Natriumchloridlösung im Intravasalraum verbleiben (10,50). Es muß daher etwa ein viermal so großer Betrag an kristalloiden Lösungen infundiert werden, um einen entsprechenden Blutverlust zu ersetzen. Durch die ungünstige Verteilung der kristalloiden Volumenersatzlösungen zugunsten des interstitiellen Raumes kann es beim Ersatz von großen intravasalen Volumenverlusten zu einer deutlichen Volumenüberladung des interstitiellen Raumes kommen (17).

Die Hauptindikation kristalloider Volumenersatzlösungen besteht daher vor allem im Ausgleich von zellulären und interstitiellen Flüssigkeitsverlusten. Wird die Drainagekapazität der Lymphgefäße überschritten, resultiert ein interstitielles Ödem, das den Stoffaustausch zwischen den Kapillaren und den Zellen behindern kann. Hierdurch kann es zu Störungen des pulmonalen Gasaustausches sowie zur Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff und zu einem reduzierten Abtransport der anfallenden Stoffwechselmetabolite kommen (17).

Kolloide sind zwar teurer als Kristalloide, doch werden für einen adäquaten Volumenersatz wesentlich kleinere Mengen benötigt. Im Gegensatz zu den Kristalloiden, die innerhalb weniger Minuten vom intravasalen Kompartiment zu einem großen Teil ins Interstitium verteilt werden, verbleiben die Kolloide aufgrund ihrer physiochemischen Eigenschaften primär im Intravasalraum (5). Je nach kolloidosmotischem Druck können sie sogar Flüssigkeit aus dem Interstitium mobilisieren und intravasal binden. Kolloide führen daher zu einer gleichmäßigen und über einen längeren Zeitraum dauernden hämodynamischen Stabilisierung (10).

4.1.3 Die “Kolloid-Kolloid-Kontroverse“

Kolloide sind hochmolekulare Substanzen, die normalerweise nicht frei durch die Kapillarwände diffundieren können. Hierdurch sind sie in der Lage, eine osmotische Kraft auszuüben (Kolloidosmotischer Druck) und Wasser im Gefäßsystem zu binden.

Im klinischen Gebrauch sind neben dem natürlichen Kolloid Albumin die künstlichen Kolloide aus Dextran, Gelatine oder Hydroxyethylstärke. Daher stellt sich die Frage nach dem geeignetsten kolloidalen Volumenersatz. Humanalbumin wird aufgrund seiner wichtigen physiologischen Funktionen häufig als Goldstandard der Volumentherapie angegeben. Unter dem steigenden Kostendruck im Gesundheitswesen stellt sich die Frage nach geeigneten kostengünstigeren und dennoch für den Patienten sicheren Alternativen.

4.1.4 Hydroxyethylstärke (HES) als Volumenersatz

Ausgangsprodukt der Hydroxyethylstärke ist das aus Pflanzenstärke extrahierte Amylopektin. Reine Stärke wird im Organismus rasch durch die plasmatische α -Amylase zu kleinen Bruchstücken gespalten. Diese werden dann sofort renal eliminiert oder verstoffwechselt (56,143). Um den schnellen Abbau zu verhindern, wird das Molekül mit Hydroxyethylgruppen substituiert. Durch Hydrolyse und Hydroxyethylisation entsteht ein verzweigtes Amylopektinderivat, das im hohen Maße in der Lage ist, Wasser zu binden (56).

In der Hydroxyethylstärke sind die Glucosemoleküle verschiedenartig miteinander verknüpft. In der unverzweigten Kette sind sie α -1,4-glycosidisch gebunden, an den Verzweigungsstellen bestehen α -1,6-glycosidische Bindungen (56). Die Hydroxyethylstärke liegt im Gegensatz zu Albumin als polydisperses Flüssigkeitsgemisch vor, d.h. aus Molekülen unterschiedlicher Größe. Aus diesem Grund wird zur Charakterisierung der Molekülgröße, das mittlere molekulare Gewicht (M_w) und das Zahlenmittel der Molekulargewichte (M_n), das für die osmotische Wirkung von Bedeutung ist, herangezogen.

Für den klinischen Gebrauch steht ein breites Spektrum von verschiedenen Hydroxyethylstärkepräparaten zu Verfügung, dies reicht von hochmolekularen Präparaten mit 450.000 Dalton (M_w) über die am häufigsten verwendeten mittelmolekularen Präparate mit 200.000 Dalton (M_w) bis zu niedermolekularen Präparaten mit 40.000 Dalton (M_w). Die Breite der Gewichtsverteilung kann durch den Quotienten aus M_w/M_n beschrieben werden. Die initiale Volumenwirkung der Kolloide ist im Wesentlichen proportional zur Kolloidkonzentration, da der onkotische Druck einer Lösung direkt proportional zur Konzentration und umgekehrt proportional zur Molekülgröße ist. Hydroxyethylstärkepräparate werden in Konzentrationen von 3% (hyponkotisch), 6% (isoonkotisch) oder 10% (hyperonkotisch) angeboten.

Die in der vorliegenden Studie verwendete Hydroxyethylstärkelösung (HES 200/0.5) in einer Konzentration von 10% hat einen initialen Volumeneffekt von ca. 145% des infundierten Ausgangsvolumens (56,92,93). Die Molekülgröße der Kolloide ist darüber hinaus wichtig für die Dauer der Volumen-wirksamkeit, es besteht ein direkt proportionales Verhältnis. Entscheidend für die Wirkungsdauer der Hydroxyethylstärke ist die Quantität und die Qualität der Substitution mit Hydroxyethylgruppen. Diese verhindern den Angriff der α -Amylase und bestimmen somit die Abbaugeschwindigkeit des Moleküls. Zur Beschreibung des Ausmaßes der Substitution werden in diesem

Zusammenhang verschiedene Maßzahlen verwendet. Die molare Substitution (Ms) beschreibt das Zahlenverhältnis von Hydroxyethylgruppen zu den gesamten Glucoseeinheiten im Molekül. Der Substitutionsgrad oder Degree of substitution (Ds) beschreibt das Zahlenverhältnis der substituierten Glucosemoleküle zu den gesamten Glucoseeinheiten. Zur Zeit sind Lösungen mit molaren Substitutionsgrad (MS) von 0.4 (niedrig substituiert) über die am häufigsten verwendeten mit 0.5 (mittel substituiert) bis zu 0.7 (hoch substituiert) im Handel. Im Glucosemolekül können die Atome C2,C3,C6 mit Hydroxyethylgruppen besetzt werden. Dabei sind Hydroxyethylgruppen am C2-Atom besonders schwer von der α -Amylase spaltbar (56). Aufgrund von Molekulargewicht und Substitutionsmuster ergibt sich für die in der Studie verwendete Hydroxyethylstärke eine 100%iger Volumeneffekt für etwa 3-4 Stunden, sowie eine noch nach 8 Stunden zu etwa 50 %-ige Volumenwirksamkeit des infundierten Volumens (92,93).

Hydroxyethylstärke wird vorübergehend ins Retikulo-Endotheliale-System (RES) aufgenommen. Das warf die Frage auf, ob HES das RES blockieren kann und möglicherweise in der Sepsis kontraindiziert ist (171). Trotz kontroverser Diskussion findet sich bis heute kein Hinweis auf eine klinisch relevante Blockade und Depression des RES (101,178).

Die Ausscheidung der Hydroxyethylstärke erfolgt überwiegend renal, sobald die Molekülgröße nach Aufspaltung durch die α -Amylase die Nierenschwelle unterschreitet. Obwohl alle künstlichen Kolloide durch eine Verbesserung der Nierenperfusion wesentlich zur Vermeidung eines prärenalen Nierenversagens beitragen, können sie durch ihre primär renale Elimination auch negative Einflüsse auf die Nierenfunktion haben. Dabei werden verschiedene Mechanismen diskutiert. So gibt es Hinweise, dass der Anstieg des kolloidosmotischen Druckes eine Ursache von renalen Funktionsstörungen, die unabhängig von der verwendeten Infusionslösung ist (79,135,163,205). Bei den Dextranen, die im hohen Maße glomerulär filtriert werden, kommt es zur intraluminalen Viskositätserhöhung entlang des Nephrons, welche zur Hemmung des tubulären Harnflusses führt. Die Dextranmoleküle werden wahrscheinlich von den Tubuluszellen reabsorbiert, was zu einer Schwellung der Tubuluszellen führt und als klinisch osmotische Nephrose imponiert (202). Im Zusammenhang mit Nierentransplantationen wurden ähnliche Effekte auch für Hydroxyethylstärkepräparate beschrieben, die man hier als "Osmotic Nephrosis Like Leasons" bezeichnete (33,108). Durch ausreichende Hydrierung des Patienten können diese Effekte vermieden werden, vor allem wenn die

Kontraindikationen und Maximaldosierungen der Hydroxyethylstärke beachtet werden (43,99,203).

Wie alle künstlichen Kolloide führt auch die Hydroxyethylstärke durch ihren Volumeneffekt zu einer unspezifischen Dilution der Gerinnungsfaktoren. Die Wirkungen der verschiedenen Hydroxyethylstärke-Präparate auf die Gerinnung sind in vielen Studien untersucht (47,86,185,193,194). Zusammenfassend lässt sich dazu sagen, dass je größer das Molekulargewicht und je höher der molare Substitutionsgrad, desto stärker sind Auswirkungen auf die zelluläre und plasmatische Gerinnung (64,192). Die in der Studie verwendete Hydroxyethylstärke-Lösung zeigte in vielen Studien nur einen geringen Einfluß auf die untersuchten Gerinnungsparameter und gilt daher für den klinische Einsatz als sicher (64,80,192). Die Veränderungen sind dosisabhängig und treten bei Einhaltung der Dosisempfehlungen nicht auf.

Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Applikation von Hydroxyethylstärke-Präparaten sind extrem selten. Nach Herstellerangaben wurden zwischen 1980 und 1995 in Deutschland 417 Verdachtsfälle auf eine Unverträglichkeitsreaktion gemeldet. Im gleichen Zeitraum wurden 27 Millionen Flaschen HES ausgeliefert. Die geringe Inzidenz der Unverträglichkeitsreaktionen wurde in zwei Studien aus dem Jahre 1977 und 1994 bestätigt (104,160).

4.1.5 Humanalbumin (HA)

Humanalbumin ist ein aus 585 Aminosäuren bestehendes hydrophiles Protein. Sein Molekulargewicht beträgt 66438 Dalton (183). Die Synthese erfolgt ausschließlich in den Hepatozyten der Leber (7,183). Die Konzentration im Blutplasma beträgt zwischen 3,5-4,5 g/dl, dies entspricht etwa 55-60% der gesamten Plasmaproteine (210). Nur 25-40% des Albuminbestandes des Körpers befinden sich intravasal, der Großteil von 60-70% befindet sich extravasal, besonders hoch ist seine Konzentration in der Haut und im Muskelgewebe (7). Pro Tag werden etwa 12-25 g Albumin neu synthetisiert. Bei Bedarf kann die Syntheserate vervielfacht werden (2,142).

Die Regulation der Biosynthese des Albumins erfolgt im Wesentlichen durch die Erfassung des kolloidosmotischen Druckes in den Hepatozyten in der Leber, aber auch verschiedene Hormone, wie Insulin, Glucagon, Cortisol haben einen Einfluß auf die Syntheserate (89,216). Das Albumin ist nicht fest an das intravasale Kompartiment gebunden, sondern es besteht eine stetige Zirkulation vom intravasalen zum interstitiellen Kompartiment. Die Austauschrate dabei beträgt ca. 4,5 % pro Stunde (120). Durch die

Drainagekapazität des Lymphsystems gelangt das Albumin vom interstitiellen Kompartiment wieder in den Kreislauf zurück (2,183). Albumin verlässt das intravasale Kompartiment mit einer Halbwertszeit von ca. 14 Stunden (210). Bei einer Abbaurate von 3,7 % pro Tag ergibt sich hierdurch für Albumin eine mittlere Halbwertszeit von ca. 19 Tagen (142,183).

Die Funktionen des Albumins im Körper sind vielfältig. Von besonderer Bedeutung ist die Sicherung des kolloidosmotischen Druckes sowie der Transport körpereigener und körperfremder Stoffe (210). Darüber hinaus hat Albumin antikoagulatorische Effekte, dient als Radikalfänger, Säure-Basenpuffer oder als Eiweißreservoir (109,186,210).

Der kolloidosmotische Druck des Blutplasmas beträgt beim Gesunden 25-28 mmHg. Durch seinen hohen Albumingehalt wird dieser rechnerisch zu etwa 80% durch das Plasmaalbumin aufrechterhalten (209,216). Der kolloidosmotische Druck ist als Reabsorptionskraft im Sinne der Starlingschen Gleichung maßgeblich an der Verteilung und Fixierung des Körperwassers beteiligt (31). Unter einem Kolloidosmotischen Druck von 20 mmHg kommt es im zunehmendem Maße zur Bildung von Ödemen. Obwohl Albumin einen entscheidenden Beitrag zur Sicherung des kolloidosmotischen Druckes liefert, und sowohl Albumin als auch der kolloidosmotische Druck als prognostischer Faktor für das "Outcome" der Patienten gelten (66,90,126), konnte nicht gezeigt werden, dass eine Humanalbumingabe die Prognose von intensivpflichtigen Patienten verbessert (54,62). Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von genetischen Störungen, die mit einer Beeinträchtigung der Albuminsynthese einhergehen, wobei Patienten einen Albumingehalt von weniger als 1 g/l Liter zeigen. Diese Patienten weisen nur geringfügige klinische Symptome auf und haben eine nahezu normale Lebenserwartung (120,142,183).

Die Gewinnung von Humanalbumin erfolgt überwiegend aus gepooltem Blutplasma durch die "Cohn-Fraktionierung". Hierbei separiert man die Plasmaproteine mittels eines Kälte- und Ethanol-Verfahrens. Das dabei gewonnene Humanalbumin wird im Anschluß 10 Stunden bei 60 °C pasteurisiert (7). Eine Übertragung von viralen Erkrankungen wie Hepatitis und HIV werden hierdurch praktisch ausgeschlossen, fraglich erscheint jedoch die Sicherheit gegen den Erreger der bovinen spongiösen Enzephalopathie. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine mögliche Transmission von Parvovirus B19, was Hersteller zu entsprechenden Hinweisen auf dem Beipackzettel zwang (166).

Trotz seines natürlichen Ursprunges ist das Humanalbumin durch das Herstellungsverfahren nicht frei von Nebenwirkungen und Risiken. Während der Produktion und Lagerung in Glasflaschen kommt es zu einer Anreicherung mit Aluminium, welches

potentiell nephrotoxisch ist (42). Auch sind Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Humanalbumingaben beschrieben, die zu hypotensiven Krisen führten (41). Daher sollte nicht mehr als 3-5 ml Humanalbumin pro Minute infundiert werden. Diese Einschränkung schließt theoretisch den Einsatz von Humanalbumin für den massiven und schnellen Volumenersatz aus.

4.2 Patientengruppen

In der vorliegenden Studie wurden zwei verschiedene Patientenkollektive mit insgesamt 60 Patienten untersucht. Das Patientenkollektiv „Trauma“ bestand aus 30 polytraumatisierten Patienten, das Patientenkollektiv „Sepsis“ bestand aus 30 Patienten, die in der Folge eines operativen Eingriffs ein septisches Krankheitsbild entwickelten.

4.2.1 Patientenkollektiv Sepsis

Der Begriff „Sepsis“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet Fäulnis. Im Jahre 1914 wurde der Begriff „Sepsis“ erstmalig von Schottmüller im Zusammenhang mit infektiösen Krankheiten definiert. Schottmüller stellte in den Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens einen infektiösen Herd, von dem konstant oder periodisch pathogene Keime in den Blutkreislauf gelangen und Krankheitserscheinungen auslösen (173). „Er war der Meinung, wenn erst einmal bakteriotrope Heilmittel zur Verfügung ständen, könnten selbst fortgeschrittene Infektionen in Form der Sepsis vernichtet werden“ (173). Die Suche nach dem infektiösen Herd blieb häufig erfolglos. In diesem Zusammenhang kam es dann zur Begriffsbildungen wie: „Sepsis-Syndrom“, „Allgemein-Entzündung“, „Sepsis-ähnliches Krankheitsbild“. Es setzte sich immer mehr die Meinung durch, daß das „Septische Krankheitsbild“ eine mehr oder weniger uniforme Antwort auf verschiedene Stimuli, wie bakterielle Infektionen, Traumata oder Verbrennungen sein könnte.

Erst im Jahre 1991 kam Klarheit in die Begriffsvielfalt: während einer gemeinsamen Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) wurden Begriffe im Zusammenhang mit septischen Erkrankungen exakt definiert und diagnostische Kriterien zur Identifikation der Krankheitsbilder entwickelt. Darüber hinaus wurden zwei neue Begriffe geprägt, das „systemic inflammatory response syndrome (SIRS)“ und das „multiple organ dysfunction syndrome (MODS)“ (1). Der zentrale Punkt der Konsensuskonferenz war die Begriffsbestimmung des SIRS als eine systemische entzündliche Reaktion des Körpers auf

verschiedene, auch nicht infektiöse Noxen wie Pankreatitis, Ischämie, Hämorrhagie, Trauma, Verbrennungen usw. (1).

Die verschiedenen inflammatorischen Reaktionen von SIRS zum MODS charakterisieren eine Aggravierung der Erkrankung, die nicht notwendigerweise mit einer Zunahme der Infektion verbunden sein muß, sondern als eine Eskalierung der inflammatorischen Reaktion gewertet werden sollte (23). Rangel-Frausto spricht in diesem Zusammenhang von einem hierarchischen Kontinuum einer zunehmenden inflammatorischen Reaktion (154). Kritisch zu sehen ist die hohe Sensitivität der diagnostischen Kriterien zur Detektion des SIRS mit einer vergleichsweise geringen Spezifität (201). So erfüllen etwa 2/3 aller Patienten einer Intensivstation die Kriterien eines SIRS, wobei häufig sicher infektiöse Patienten nicht die Kriterien einer Sepsis erfüllen (30,154,201).

Auch in der vorliegenden Studie sahen wir uns mit diesem Problem konfrontiert. Patienten wurden in die Sepsisgruppe eingeschlossen, obwohl noch keine gesicherte Infektion nachweisbar war. Gründe dafür waren die schon häufig vor der Aufnahme auf die Intensivstation begonnene antibiotische Therapie und die unzureichende bakteriologische Probengewinnung. Als Einschlusskriterien galten für die vorliegenden Patienten, eine Identifizierung eines SIRS nach den oben genannten Kriterien und eine aufgrund des aktuellen Zustandbildes des Patienten und dem klinischen Verlauf glaubhafte Infektion.

4.2.2 Patientenkollektiv "Trauma"

Durch den Ausbau des Rettungswesens, insbesondere durch verkürzte Rettungszeiten und den frühzeitigen Einsatz von Volumenersatzmitteln und einer suffizienten respiratorischen Therapie, kann der frühe Unfalltod infolge eines hypovolämen Kreislaufschocks oder einer respiratorischen Insuffizienz selbst bei massiver Verletzungsschwere verhindert werden. Durch die Verletzung der Organsysteme wird eine primär nicht-bakterielle Entzündungsreaktion induziert. Sie hat in erster Line einen reparativen Charakter und soll den Schaden begrenzen. Es kommt zur Aktivierung des Komplement- und Gerinnungssystems, der Monozyten und Phagozyten, der Matrix bildenden Zellen, sowie zu einer kontrollierten Ausschüttung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren (161).

Abhängig von Traumaschwere und individuellen Faktoren entwickeln die anfangs sinnvollen Reaktionen einen überschießenden Charakter, so dass auch verletzungsferne Gewebe geschädigt werden. Durch das in hohem Grade aktivierte Abwehr- und Gerinnungssystem werden Endothelien und Parenchymzellen geschädigt. Klinisch kommt es zur Ausbildung von Ödemen, als Folge einer generalisierten "Schrankenstörung", sowie

zu Organdysfunktionen, bis hin zum Multiorganversagen (MOF) (63,156,172). Ein Großteil der Patienten verstirbt trotz initialer Stabilisierung und adäquater chirurgischer Therapie letztlich im finalen Multiorganversagen. Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung, benötigen diese Patienten, zur Stabilisierung des Kreislauffunktion häufig große Mengen an Volumenersatzmitteln.

Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie umfaßte 30 polytraumatisierte Patienten mit einem durchschnittlichen Injury Severity Score (ISS) von $20,3 \pm 2,4$. Das Verletzungsmuster der Patienten setzte sich überwiegend zusammen aus Kombinationsverletzungen von Thorax und Bauchtraumata sowie Frakturen der großen Extremitäten-Knochen und des Beckens. Diese Verletzungen gehen erfahrungsgemäß mit schweren Gewebsverletzungen und Blutverlusten einher, und häufig entwickeln diese Patienten die oben beschriebenen Prozesse mit konsekutivem Multiorganversagen.

4.2.3 Sepsis und Polytrauma, Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Trotz pathophysiologischer Gemeinsamkeiten im Ablauf der Entzündungsreaktion und der häufig gleichsinnig verlaufenden Veränderungen der Kreislafsituation, erscheint es aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht sinnvoll, die beiden Patientenkollektive „Trauma“ bzw. „Sepsis“ unabhängig voneinander zu untersuchen.

Die beiden Patientenkollektive erfahren häufig verschiedene therapeutische Ansätze. Bei den polytraumatisierten Patienten steht nach Sicherung der Kreislafsituation vor allem die chirurgische Wiederherstellung der verletzten Organe und Gewebe im Vordergrund der Therapie (z.B. Stabilisierung von Frakturen, Versorgung intrabdominaler oder thorakaler Organverletzungen usw.). Bei septischen Patienten ist die Identifikation und Sanierung des septischen Fokus sowie eine gezielte antimikrobielle Chemotherapie vorrangiges therapeutisches Prinzip. Darüber hinaus erscheint es wichtig, dass sich die Patientenkollektive bezüglich ihrer biologischen Voraussetzungen in wesentlichen Punkten unterscheiden.

Die polytraumatisierten Patienten sind überwiegend jüngere Patienten, meist ohne Vorerkrankungen. Die Sepsis-Patienten sind in der Regel älter und haben häufig chronische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Neoplasien oder Herzerkrankungen. Diese ungleichen biologischen Voraussetzungen bedingen unterschiedliche Reaktions- und Kompensationsmöglichkeiten des Organismus auf die verschiedenen Stressoren. So bestimmt die Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems im septischen Schock wesentlich die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Herzminutenvolumens. Daher wird

für Studien eine möglichst genaue Identifikation und Klassifikation der Patienten empfohlen, um ein Vermischen der Patientenkollektive zu verhindern (11,30,154).

4.3 Pathophysiologie der entzündlichen Reaktion

Als pathophysiologisch ursächliches Ereignis für eine Sepsis im klassischen Sinne wird die Einschwemmung von Mikroorganismen, insbesondere von Bakterien, Bakterienprodukten sowie Endo-/Exotoxine in den menschlichen Organismus gesehen. Aber auch Traumata, Verbrennungen, Ischämie oder Hämorrhagie können gleichartige Reaktionen des Organismus provozieren.

Trotz unterschiedlicher Auslöser der pathologischen Prozesse scheint es eine gemeinsame Endstrecke bei Infektion und Trauma zu geben. Durch verschiedene Initiatoren kommt es über ein Kaskadensystem von Mediatoren zu inflammatorischen Reaktionen (12,37,134,161). Neben proinflammatorischen Reaktionen kommt es im Körper auch zu antiinflammatorischen Reaktionen, sowie zu Kombinationen aus beiden. Das Kaskadensystem ist hierarchisch geordnet und gekennzeichnet durch ein phasenhaftes Auftreten bestimmter Botenstoffe. Diese Botenstoffe scheinen redundant ausgerichtet zu sein, ihre Wirkungen sind vielschichtig. Je nach Stadium des inflammatorischen Geschehens haben sie unterschiedliche Wirkungen und beeinflussen sich gegenseitig (22,25,138).

Die frühe Phase der Entzündungsreaktion wird im wesentlichen durch TNF- α sowie die proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-8 bestimmt. Sie führen im Wesentlichen zur Stimulation des Immunsystems. Es kommt zur Aktivierung von Makrophagen/Monozyten, Stimulation von T-Helferzellen, klonale Proliferation und Antikörperbildung durch B-Zellen, sowie Granulozytenaktivierung. Darüber hinaus induzieren sie Fieber, aktivieren das Gerinnungssystem und hemmen die Lipoproteinlipase (24,25,88,134). Im Tierversuch führt die Injektion von TNF- α direkt zu den Zeichen und Symptomen einer Sepsis (191). TNF- α und Interleukin-1 wirken toxisch auf das Gefäßendothel, was zu einer gesteigerten mikrovaskulären Permeabilität führt. TNF- α wirkt darüber hinaus kardiodepressiv und relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur (137,149).

Im Verlauf der Entzündungsreaktion kommt es dann zur Ausschüttung von antiinflammatorischen Substanzen, insbesondere Interleukin-4, Interleukin-10, löslichen TNF- α -Rezeptoren und Transforming growth factor- β (TGF- β). Sie sind in der Lage die Synthese von proinflammatorischen Substanzen zu supprimieren sowie deren Effekte zu

modulieren. Auch haben sie hemmende Effekte auf das immunkompetente System (24,88,134,138).

Diese inflammatorischen Mechanismen sind nicht nur grundsätzlich schädlich für den Organismus, sondern auch notwendig für die Wundheilung, Infektionskontrolle und zur Aufrechterhaltung der Organhomöostase. Schädlich werden diese Mechanismen erst, wenn sie überschießenden Charakter haben und außer Kontrolle geraten.

4.4 Physiologische Grundlagen der Kreislaufs- und Durchblutungsregulation

Die adäquate Versorgung der einzelnen Organe mit Sauerstoff und Stoffwechselsubstraten und deren Entsorgung unter Ruhebedingungen und wechselndem Bedarf ist die Hauptaufgabe des Kreislaufsystems. Zur Sicherstellung dieser Aufgaben werden verschiedene Kreislaufregulationsmechanismen benötigt. Zentrale Kreislaufregulationsmechanismen überwachen den arteriellen Blutdruck, die regionale Verteilung auf die Organstromgebiete und das zirkulierende Blutvolumen. Die Steuerung erfolgt durch neural-humorale Mechanismen. Auf lokaler Ebene werden sie durch metabolische, endotheliale und myogene Kontrollmechanismen moduliert.

4.4.1 Kurzfristige Regulationsmechanismen

Der Wirkungseintritt dieser Mechanismen erfolgt innerhalb von Sekunden. Es handelt sich hierbei im Wesentlichen um nervale Steuerungsmechanismen, die durch hormonelle Einflüsse ergänzt werden. Grundlage ist die sympathische und im geringeren Maße parasympathische Innervation von Herz und Blutgefäßen. Durch Einfluss auf Herzfrequenz und myokardiale Kontraktionskraft kommt es zu Änderungen des Herzzeitvolumens, durch Einfluss auf die Vasomotorik wird der periphere Widerstand verändert.

Die afferenten Signale stammen von Pressorezeptoren, die in der Wand des Karotissinus, der A. carotis communis und dem Aortenbogen liegen. Die Pressorezeptoren liefern Informationen über den mittleren arteriellen Druck, die Blutdruckamplitude und die Herzfrequenz. An der kurzfristigen Kreislaufregulation sind darüber hinaus atriale-Dehnungsrezeptoren beteiligt. Sie reagieren auf Kontraktion (A-Rezeptoren) oder auf passive Dehnung (B-Rezeptoren) der Herzvorhöfe. Ihre Erregung führt zu sympathischer Hemmung und parasympathischer Erregung. Die B-Rezeptoren haben außerdem einen besonders starken Einfluß auf die Vasomotorik der Nierengefäße, sie beeinflussen hierdurch die renale Flüssigkeitsausscheidung und führen somit auch zu langfristigen Kreislaufveränderungen (31,100,112).

4.4.2 Langfristige Regulationsmechanismen

Grundprinzip der langfristigen Regulationsmechanismen ist die Änderung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens. Dies wird über eine Kontrolle der renalen Flüssigkeitsausscheidung erreicht, Zielorgan ist die Niere. Das intravasale Flüssigkeitsvolumen bestimmt die mittleren diastolischen Füllungsdrücke und das davon abhängige Herzzeitvolumen. Eine Zunahme des Blutdrucks führt zu einer verstärkten Diurese und somit zur Abnahme des intravasalen Flüssigkeitsvolumens, eine Abnahme des Blutdrucks führt zu entgegengesetzten Reaktionen. Die Feinregulation des intravasalen Volumens erfolgt durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das antidiuretische Hormon (ADH) und die natriuretischen Peptide (ANP, BNP) (31,100,112).

4.4.3 Lokale Durchblutungsregulation

Der lokale Bedarf innerhalb einzelner Organe und Gewebe kann sich stark vom Gesamtorganismus unterscheiden. Daher werden die nerval-humoralen Steuerungsmechanismen auf lokaler Ebene durch endotheliale, myogene und metabolische Mechanismen moduliert. Diese können sich synergistisch oder antagonistisch zu den nerval-humoralen Mechanismen verhalten.

Das Endothel spielt dabei die zentrale Rolle, da es in der Lage ist, vasoaktive Substanzen zu synthetisieren und freizusetzen. Die wichtigsten Substanzen sind Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF=NO), Endothelin-Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF), Prostazyklin (PGI_2), Prostaglandine sowie verschiedene Endotheline. Das Endothel hat darüber hinaus eine Clearancefunktion und kann vasoaktive Substanzen wie ATP, ADP, Noradrenalin aufnehmen und metabolisieren (75,119,200).

Myogene Reaktionen der Gefäßwandmuskulatur finden sich in Form von Kontraktionen der terminalen Arterien und Arteriolen als Antwort auf eine schnelle Erhöhung des transmuralen Druckes (Bayliss-Effekt). Aufgrund dieses Mechanismus bleibt die Durchblutung auch bei wechselnden Perfusionsdrücken konstant (113).

Lokale Stoffwechselmetabolite wie Wasserstoffionen, ATP-Spaltprodukte, Laktat, Kohlendioxid besitzen vasodilatatorische Eigenschaften und führen zu einer verstärkten Durchblutung in Geweben mit einer hohen Stoffwechselrate (113). Einfluss auf die lokale Durchblutungsregulation haben die zirkulierenden Katecholamine (Adrenalin/Noradrenalin), Angiotensin II, ANP, ADH sowie Endothelin. Je nach Empfindlichkeit der unterschiedlichen Gewebe auf die zirkulierenden Hormone kann ihre Wirkung regional unterschiedlich sein (113,115,170,189).

4.4.4 Pathophysiologie der Zirkulationsstörungen

Bei kritisch kranken Patienten kommt es zu Veränderungen der Makrozirkulation und der Mikrozirkulation, vergesellschaftet mit Störungen des Sauerstoffangebotes sowie dessen Verwertung (149,161). Als Folge der Mediatorenfreisetzung, insbesondere durch Stickstoffmonoxid (NO), fällt in der Anfangsphase der Erkrankung der periphere Gefäßwiderstand. Ursächlich ist hierfür sowohl eine aktive Vasodilatation als auch der Verlust der extrinsischen Vasomotorenkontrolle durch eine Abschwächung der vasokonstriktiven Effekte der Katecholamine wie auch anderer Vasokonstriktoren (z.B. Vasopressin, Angiotensin II) (48).

Durch die Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes (SVRI) kommt es zu einer Zunahme der Herzfrequenz mit konsekutiver Steigerung des Herzminutenvolumens, was als ein Kompensationsmechanismus des Organismus zu werten ist. Die Kombination aus Tachykardie mit Anstieg des Herzminutenvolumens (HZV), arterieller und venöser Vasodilatation wird als hyperdynamer Kreislaufzustand beschrieben (138,141). In dem hyperdynamen Kreislaufzustand nehmen Sauerstofftransportkapazität (DO_2I) als auch die Sauerstoffaufnahme (VO_2I) zu.

Dabei spiegelt der Anstieg der Sauerstoffaufnahme nicht den tatsächlichen Sauerstoffbedarf der Gewebe wieder. Die Sauerstoffextraktionsrate sinkt, da die Sauerstofftransportkapazität stärker ansteigt als die Sauerstoffaufnahme der Gewebe. Dabei scheinen zwei verschiedene Faktoren eine bedeutende Rolle zu spielen. Zum Einen kommt es aufgrund von Perfusionsverteilungsstörungen im Sinne funktioneller Shunts zu Störungen des lokalen Sauerstoffangebotes bei normalem oder sogar erhöhten globalem Sauerstoffangebot (138,141). Zum Anderen besteht auf zellulärer Ebene eine Störung der Sauerstoffaufnahme sowie der Sauerstoffverwertung. Die Störung der Sauerstoffaufnahme auf zellulärer Ebene ist im Wesentlichen durch den Anstieg der endothelialen Permeabilität bedingt, dies führt zu einer Zunahme der Diffusionstrecke für physikalisch gelösten Sauerstoff.

Die Störung der Sauerstoffutilisation auf zellulärer Ebene ist nur in Ansätzen aufgeklärt, wahrscheinlich kommt es zu Funktionsstörungen von zellulären sowie von mitochondrialen Enzymen, was zu einer reduzierten Bereitstellung von Energieträgern in Form von ATP/ADP und NADH/NAD führt (53).

Im Verlauf der Erkrankung, vor allem im finalen Multiorganversagen, geht der hyperdynamische Kreislaufzustand häufig in einen hypodynamen Zustand über. Ursache ist eine progressive Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion, wahrscheinlich aufgrund verschiedener Mediatoren (TNF- α , Interleukin1- β), Toxine (Endotoxin) sowie des stark erhöhten Katecholaminspiegels. Der hypodynamische Kreislaufzustand ist charakterisiert durch ein erniedrigtes Herzminutenvolumen (HZV), einen erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) sowie durch einen normalen bzw. im Endstadium der Erkrankung erhöhten systemischen Widerstand (SVR) (137,138,141).

4.5 Hämodynamisches Monitoring

Bei fast allen kritisch Kranken besteht ein ausgeprägtes intravasales Volumendefizit. Es kann sowohl relativ als auch absolut vermindert sein. Ursächlich ist neben dem Pooling in den venösen Kapazitätsgefäßen insbesondere der Verlust durch die erhöhte Gefäßpermeabilität in den dritten Raum. Dies erklärt, warum trotz peripherer Ödeme eine massive intravasale Hypovolämie vorliegen kann (17).

Die Veränderungen der Hämodynamik sind vielgestaltig, wesentliche Kennzeichen einer Hypovolämie sind:

1. Erniedrigung der rechts- (ZVD) und linksventrikulären Vorlast (PCWP)
2. Barorezeptor vermittelter Anstieg der Herzfrequenz (HF)

Der periphere Widerstand und das Herzzeitvolumen können je nach Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems und der Phase im Krankheitsverlauf beträchtlich variieren. Ziel der verschiedenen Volumenersatzmitteltherapien ist es, die bestehenden Volumenverluste zu ersetzen und über die Optimierung der kardialen Vorlast ein den Erfordernissen angepaßtes Herzzeitvolumen zu ermöglichen (17). Unter Beachtung der Einschränkungen des PCWP als Indikator einer Hypovolämie bei Überdruckbeatmung und Katecholamintherapie ist die PCWP-Messung immer noch der Goldstandard zur Überwachung der Volumentherapie (16,18).

In der vorliegenden Studie strebten wir einen kapillarpulmonalen Verschlussdruck (PCWP) zwischen 12 und 18 mmHg an. In der Gruppe der Trauma-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich MAP, HR, ZVD, PAP, PCWP, RVEF und RVEDVI zwischen den beiden unterschiedlichen Volumenregimen. Der Herzindex (CI)

stieg bei den HES-Patienten signifikant an und zeigte signifikante Unterschiede gegenüber den mit Albumin behandelten Patienten. Dies korreliert mit dem signifikanten Abfall des systemvaskulären Widerstandsindex (SVRI) in der HES-Trauma-Gruppe. Als mögliche Ursache konnte ein höheres Volumenangebot in der HES Gruppe nicht ausgeschlossen werden. Dagegen sprach, dass die Vorlastparameter (CVP, PCWP) als Indikatoren des Volumenangebotes keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre eine durch HES verbesserte Mikrozirkulation, diese würde zum Absinken des peripheren Widerstandes führen, wodurch das Herzminutenvolumen steigt. Boldt et al. konnte in einer Studie bei kardiochirurgischen Patienten eine günstige Beeinflussung der Mikroperfusion in kutanen Stromgebieten nachweisen (20). In einer Studie von Jung et al. konnte eine durch HES induzierte Verbesserung der Mikrozirkulation, die unabhängig von der Makrohämodynamik war, gezeigt werden (84).

In der Sepsis-Gruppe kam unter HES-Gabe zu einem signifikanten Anstieg des Herzindex, der sich signifikant von den mit HA behandelten Patienten unterschied. Ebenfalls kam es unter HES-Gabe zu einem signifikanten Abfall des SVRI, der sich zusätzlich signifikant von den mit HA behandelten Patienten unterschied. Auch hier kann nicht mit letzter Sicherheit ein höheres Volumenangebot in der HES-Gruppe ausgeschlossen werden, dagegen spricht, dass sich die Vorlastparameter nicht signifikant unterschieden. Darüber hinaus zeigte die ANP-Plasmakonzentration einen signifikanten Abfall in der HES-Gruppe bzw. einen signifikanten Anstieg in der Albumin-Gruppe. Der primäre Stimulus für die Sekretion von ANP ist bekanntlich die Dehnung der Vorhöfe im Sinne einer Volumenbelastung (110,182).

In der Sepsis-Gruppe war die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion unter den Normalwert von 40% erniedrigt. Bei septischen Patienten ist eine Reduktion der rechtsventrikulären Funktion mit Abnahme der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion schon seit längerer Zeit bekannt (40). Nur die Sepsis-Patienten, die eine HES-Gabe erhielten, zeigten einen signifikanten Anstieg der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion sowie einen signifikanten Anstieg des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex. Dies werteten wir als eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion.

4.6 Oxygenation

Bei kritisch Kranken, insbesondere Patienten mit einer Sepsis, treten Veränderungen der Hämodynamik, des globalen Sauerstofftransports sowie Sauerstoffverwertungsstörungen auf (138). Die Sicherung einer adäquaten Gewebeoxygenierung, ist bei der Therapie von kritisch Kranken von zentraler Bedeutung. In der klinischen Praxis zielt die Kreislauftherapie auf die Normalisierung von hämodynamischen Globalparametern ab (CI, DO_2I , VO_2I). Normale Parameter sind aber bei kritisch Kranken kein Garant für eine ausreichende Gewebeoxygenierung (21).

In Folge der Mediatorenfreisetzung kommt es zur Öffnung arteriovenöser Shunts, wobei Gewebe mit geringem Bedarf übermäßig auf Kosten von Geweben mit hohem metabolischem Bedarf durchblutet werden. Die Perfusionsstörungen werden durch Endothelschädigung, Mikrothromben und Leukozytenaggregation noch verstärkt (141). Neben den Perfusionsstörungen im Bereich der Mikrozirkulation, besteht noch eine Störung der Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffverwertung, d.h. die Gewebe sind nicht in der Lage aus einem normalen arteriellen Sauerstoffangebot den Bedarf zu decken. Trotz kleiner arterio-venöser Sauerstoffdifferenz und geringer Sauerstoffextraktionsrate kommt es zur Gewebehypoxie mit konsekutiver Hyperlaktatämie (21,53).

Die Sauerstoffextraktionsrate blieb bei allen Patientengruppen nahezu konstant und zeigt zwischen den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei kritisch Kranken insbesondere bei Sepsis-Patienten ist bekannt, daß sie nicht in der Lage sind, den erhöhten Bedarf durch Steigerung der Extraktionsrate zu decken (167). Der Oxygenationsquotient ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) zeigte sowohl in der Trauma- als auch in der Sepsis-Gruppe einen signifikanten Anstieg unter HES-Gabe. Der Unterschied zu den mit HA behandelten Trauma- sowie Sepsis-Patienten könnte ursächlich in der vermehrten Extravasation von HA ins Interstitium der Lunge liegen. HES ist in der Lage, dies zu verhindern und so einem interstitiellen Ödem entgegenzuwirken (19,136,220).

Der Sauerstoffangebotsindex (DO_2I) und der Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I) stieg unter HES-Gabe sowohl in der Trauma- als auch in der Sepsis-Gruppe an. Der Unterschied war hierbei signifikant gegenüber den Ausgangswerten als auch gegenüber den korrespondierenden Patientengruppen die eine HA-Gabe erhielten. Obwohl der Sauerstoffangebotsindex und der Sauerstoffaufnahmeindex mathematisch über den Herzindex miteinander verbundene Parameter sind (14), kann der Anstieg der Sauerstoffaufnahme im Gewebe auch über eine verbesserte Mikrozirkulation erklärt werden.

Hierdurch könnten vorher nicht oder unzureichende perfundierte Gewebe wieder am Stoffwechselgeschehen teilnehmen und so den Sauerstoffverbrauch steigern.

Die Verbesserung der Mikrozirkulation kann über verschiedene Mechanismen erklärt werden. Für den Blutfluss trägt im Bereich der Mikrozirkulation neben dem Druckgradienten auch im erheblichen Maße die Blutviskosität bei (141). Blut ist eine Nicht-Newtonsche Flüssigkeit, d.h. bei einer Abnahme der Flussgeschwindigkeit kommt es zu einer überproportionalen Zunahme der Viskosität, die bis zur Stase führen kann. Zwar bewirken fast alle kolloidalen Volumenersatzlösungen initial eine Zunahme der Viskosität aber niedrigsubstituierte Hydroxyethylstärkepräparate sind in der Lage über eine unspezifische Dilution der im Plasma gelösten Proteine und über eine Zunahme der Flussgeschwindigkeit die Viskosität zu senken (20,98). Der Blutfluß im Bereich der Mikrozirkulation wird neben der Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten insbesondere durch die Adhärenz von Leukozyten an das Endothel beeinträchtigt (141). Hydroxyethylstärkelösungen konnten in verschiedenen Studien die Leukozytenadhärenz und -aggregation reduzieren (87,208). Das Ausmaß der Endothelschwellung hat über eine Widerstandserhöhung einen entscheidenden Einfluss auf die Perfusion im Bereich der Mikrozirkulation. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Hydroxyethylstärkelösungen im Vergleich zu Albumin bzw. zu kristallinen Lösungen diese Endothelzellschwellung reduzieren kann (36,59,123,136,220).

4.7 Magenmukosa Tonometrie – Gastraler pH-Wert (pHi)

Der Gastrointestinaltrakt steht seit Jahren im Blickpunkt der intensivmedizinischen Forschung. Er ist aus zwei Gründen von besonderem Interesse. Zum Einen ist er aufgrund seiner Empfindlichkeit gegenüber Minderung der Perfusion und Oxygenierung ein sensibler Indikator für eine Gewebhypoxie. Zum Anderen kann der hypoxisch geschädigte Darm über den Mechanismus der Translokation von Bakterien und Toxinen nicht nur eine Sepsis unterhalten, sondern auch auslösen (65,102,133). Die Überwachung der Hämodynamik sowie des globalen Sauerstofftransports ist nicht in der Lage eine Perfusionsstörung bzw. eine Gewebhypoxie in den einzelnen Teilkreisläufen der Organsysteme hinreichend genau zu erfassen (124). Daher suchte man ein Verfahren mit dem man in der Lage ist, die Perfusion und die Oxygenierung im Splanchnikusgebiet zu beurteilen.

Im Splanchnikusgebiet besteht eine hohe Dichte an α -Rezeptoren, so dass es bei sympathikoadrenerger Stimulationen zu einer überproportionalen Reduzierung der Splanchnikusdurchblutung kommt. Die Mukosazellen weisen eine hohe Stoffwechselaktivität auf. Die Kombination aus Vasokonstriktion und hohem Sauerstoffbedarf prädisponiert für einen hypoxischen Zellschaden (57). Die Erfassung des pHi-Wertes von Intensivpatienten erwies sich in vielen Punkten als nützlich. Es konnte gezeigt werden, dass der pHi-Wert mit der Dauer der Intensivbehandlung und den Behandlungskosten korreliert (140). Von besonderem Interesse ist sein prädiktiver Wert für die Prognose und das Outcome der Patienten und scheint dabei anderen Parametern überlegen zu sein (45,121). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der pHi-Wert auch für eine Therapiesteuerung geeignet ist, um die Prognose günstig zu beeinflussen (69).

Obwohl keine Normwerte für den pH-Wert der Magenmukosa (pHi) vorliegen, scheint ein pH-Wert unter 7,35 kritisch für den Patient zu sein (45,68). In der Trauma-Gruppe wurde diese kritische Grenze nicht unterschritten, signifikante Unterschiede zwischen den Volumengruppen zeigten sich nicht. Im Gegensatz dazu kam es in der Sepsis-Gruppe bei den mit Humanalbumin behandelten Patienten ab dem zweiten Messzeitpunkt zu einem signifikanten Abfall der pHi-Werte. Die pHi-Werte der HES-Patienten lagen immer deutlich über dem kritischen pH-Wert. Dies korreliert mit den signifikant höheren Messwerten für das Herzminutenvolumen (CI), Sauerstoffangebot (DO_2I) und Sauerstoffaufnahme (VO_2I) bei den mit HES behandelten Patienten. Dabei ist bemerkenswert, dass diese Messwerte der mit HA behandelten Patienten stets im Normbereich lagen und nie annähernd kritische Bereiche erreichten. Dies würde bestätigen, dass es trotz normalen Globalparametern für Sauerstoffangebot bzw. -ausschöpfung durchaus zu einer Unterversorgung in bestimmten Organbereichen kommen kann. So konnten Maynard und Mitarbeiter nachweisen, daß der pHi-Wert zur Erfassung einer unzureichenden Gewebeoxygenierung systemischen Parametern (z.B. CI, DO_2I) überlegen ist (124). Ein anderer Grund für den signifikant höheren pH-Wert in der HES-Gruppe könnte ursächlich in der verbesserten Perfusion im Bereich der Mikrozirkulation liegen, wodurch vermehrt CO_2 aus dem Gewebe ausgewaschen wird. Dies bestätigen Ergebnissen von Asfar und Mitarbeitern, die nachweisen konnten, daß verschiedene kolloidale Volumenersatzmittel trotz vergleichbarer systemischer Hämodynamik unterschiedliche Auswirkungen auf die gastrale Mikrozirkulation haben (6). Wertet man die gemessenen pHi-Werte als Indikatoren für eine ausreichende Perfusion und Oxygenierung im Splanchnikusgebiet, kann der Volumenersatz mit HES in der Trauma-

Gruppe als gleichwertig gelten. Bei Sepsispatienten scheint die Volumentherapie mit HES von Vorteil zu sein.

4.8 Katecholamine

Die Katecholamine sind Mittler verschiedenster physiologischer und metabolischer Reaktionen. Noradrenalin ist Überträgerstoff an den meisten postganglionären sympathischen Nervenendigungen, während Adrenalin aus dem Nebennierenmark einer Mischung aus Ganglion und Hormondrüse stammt (31). Im Rahmen eines Traumas bzw. einer Sepsis kommt es über verschiedene Stimuli zu einer vermehrten Katecholaminausschüttung insbesondere bei Hypotension, Hypovolämie, Azidose und Hypoxie (88,134).

Die wichtigsten Wirkungen betreffen das kardiovaskuläre System sowie den Stoffwechsel. Am Herzen führen Katecholamine zu einer Inotropie- und Frequenzsteigerung, an den Gefäßen kommt es entsprechend der Rezeptorverteilung zur Vasokonstriktion (α -Rezeptor) oder Vasodilatation (β -Rezeptor). Die Hauptwirkung der Katecholamine auf den Stoffwechsel ist die Induktion einer katabolen Stoffwechsellage, die zu einer deutlichen Steigerung des Grundumsatzes führt (88,159,161). In der Anfangsphase einer Sepsis kommt es mediatorbedingt zu einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes, die Bedeutung der Katecholamine bei kritisch kranken Patienten liegt in der Sicherung eines ausreichenden Perfusionsdruckes (159,219).

In unserer Studie erreichten viele Patienten trotz Optimierung der Vorlast die angestrebten hämodynamischen Zielwerte (CI 2,25 l/min/m², SVRI 600 dyn \times sec/cm⁵/m², MAP 70 mmHg) nicht. Diesen Patienten wurden gemäß dem Studienprotokoll exogen Katecholamine zugeführt. Im Verlauf der Therapie muss häufig die Dosis der exogen zugeführten Katecholamine erhöht werden. Ursächlich beteiligt sind neben negativ inotropen Mediatoren (z.B. TNF α , Interleukin β) und Bakterientoxinen auch die Katecholamine selbst, da sie zu einer Down-Regulation myokardialer β_1 -Rezeptoren führen (137,158,190).

Die Patienten der Trauma-Gruppe zeigten sowohl unter HES- als auch unter HA-Gabe einen signifikanten Abfall der erhöhten Adrenalin- und Noradrenalin-Plasmaspiegel. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Volumengruppen fanden sich nicht. Die Plasmakatecholaminspiegel in der Sepsis-Gruppe waren annähernd doppelt so hoch wie in der Trauma-Gruppe. In der Sepsis-Gruppe kam es unter HA-Gabe zu einem signifikanten Anstieg der Adrenalin- und der Noradrenalin-Konzentrationen. Im Gegensatz dazu zeigten

die mit HES behandelten Patienten einen signifikanten Abfall bezüglich beider Katecholaminkonzentrationen. Dies korrelierte mit dem signifikanten Abfall des peripheren Widerstandes und dem signifikanten Anstieg des Herzindex bei den mit HES behandelten Sepsis-Patienten. Zwar waren die Dosen der exogen zugeführten Katecholamine nicht signifikant unterschiedlich in den untersuchten Gruppen, ein Einfluss auf die gemessenen Katecholaminkonzentrationen kann trotzdem nicht sicher ausgeschlossen werden.

4.9 Prostaglandin-I₂ (PGI₂, Prostazyklin)

Prostaglandin-I₂ (PGI₂) wurde 1976 von Moncada entdeckt und von ihm als Prostazyklin bezeichnet (132). Es gehört zur Gruppe der Eikosanoide, Derivate der Arachidonsäure. PGI₂ ist ein chemisch instabiles Molekül mit einer Halbwertszeit von 2 bis 3 Minuten weshalb wir in der Studie 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α}, einen stabilen Metaboliten des PGI₂, untersuchten.

Die Synthese des Prostaglandin-I₂ findet in fast allen Organen und Geweben statt, überwiegend jedoch in den Gefäßwänden, wobei die Syntheserate in der Gefäßintima am größten ist und zur Adventitia hin abnimmt (199). Die Wirkung von Prostaglandin I₂ auf die Organe und Gewebe ist sehr vielgestaltig. Von klinischer Relevanz sind seine Wirkungen auf das kardiovaskuläre System sowie auf die Thrombozytenfunktion.

Prostaglandin-I₂ ist ein starker Vasodilatator insbesondere im arteriellen System und an den Widerstandsgefäßen (199). An den präkapillären Sphinkteren inhibiert Prostaglandin I₂ die spontane Muskelkontraktion und führt über einen Anstieg des cAMP zu einer direkten Muskelrelaxation (39). Die Vasodilatation wird durch eine selektive Inhibition der Synthese des Vasokonstriktor Endothelin-1 verstärkt (155). Durch seine vasoaktiven Eigenschaften hat Prostaglandin I₂ einen Einfluß auf die regionale Blutverteilung, insbesondere wird die Splanchnikusdurchblutung und der hepatische Blutfluss verbessert (60,73). Prostaglandin I₂ ist der stärkste bis heute bekannte Inhibitor der Thrombozytenaggregation, darüber hinaus verhindert es die Adhäsion von Leukozyten an die Gefäßwände (197,199). Neben diesen Eigenschaften wirkt Prostaglandin I₂ zytoprotektiv sowie antiproliferativ (197).

Die Plasmakonzentrationen von 6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} in der Trauma-Gruppe war während des Untersuchungszeitraums nahezu unverändert. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden korrespondierenden Volumengruppen zeigten sich nicht.

In der Sepsis-Gruppe fielen ab dem Messzeitpunkt 2 in den beiden korrespondierenden Volumengruppen nahezu parallel die Plasmakonzentrationen ab. Zum Messzeitpunkt 4 und 5 war die Konzentration in der HES-Sepsis Gruppe sowohl gegenüber dem Ausgangswert, als auch gegenüber ihrer korrespondierenden Volumengruppe signifikant vermindert.

Die Interpretation der Messwerte, insbesondere bei den septischen Patienten, ist schwierig, denn nicht nur Änderungen des Blutdrucks und des Volumenstatus, haben einen Einfluß auf die Prostaglandin-I₂-Syntheserate, sondern auch Hypoxie, Hämorrhagie, Endotoxin, Interleukin und TNF sind in der Lage diese zu beeinflussen (139,188,212). Die erhöhte Prostaglandin-I₂-Konzentration am Anfang des Messzeitraums in der Sepsis-Gruppe, könnte ein Kompensationsversuch des Organismus darstellen, die erhöhten Vasokonstriktorenkonzentrationen auf lokaler Ebene auszugleichen und somit eine Gewebshomöostase herzustellen.

Den Abfall der Prostaglandin-I₂-Konzentration werteten wir daher als Zeichen einer Normalisierung dieser Regulationsmechanismen. Folgt man dieser Interpretation könnte bei Sepsis der Volumenersatz mit HES aufgrund seiner signifikant niedrigeren Prostaglandin-I₂-Konzentrationen für die Patienten von Vorteil sein.

4.10 Atriales Natriuretisches Peptid (ANP)

ANP wurde 1981 von de Bold entdeckt, in dem er gesunden Ratten Extrakte aus Vorhofgewebe injizierte und so eine hypotensive, diuretische sowie eine natriuretische Wirkung erzielte (38). In der Folgezeit wurden verschiedene Peptide isoliert die sich in Aufbau und Wirkung ähnelten, hierzu zählt das "brain natriuretic peptid (BNP)", das "C-type natriuretic peptid" sowie das "Urodilatin" (176,187,196). Während BNP überwiegend in den Ventrikeln synthetisiert wird, erfolgt die Synthese des ANP hauptsächlich in den Vorhöfen des Herzens, in einem geringen Teil aber auch in den Ventrikeln und im ZNS (95).

Die Dehnung der Vorhöfe im Sinne einer Volumenbelastung ist der primäre Stimulus für eine Sekretion von ANP, aber auch Endothelin, Vasopressin und Noradrenalin führen zu einer direkten Stimulation der Sekretion (78,110,182). Die ANP-Plasmakonzentration wird bei gesunden Versuchspersonen zwischen 5-100 pg/ml angegeben. Bei Patienten mit Herzerkrankungen werden Plasmaspiegel bis zu 500 pg/ml gemessen (168). Die biologische Halbwertszeit des ANP beträgt etwa 1 bis 2 Minuten (94). Der Abbau erfolgt zum Einen über eine neutrale Endopeptidase, zum Anderen vermittelt über den ANP-C-Rezeptor (189). Physiologisch gesehen ist ANP Gegenspieler des Renin-Angiotensin-

Aldosteron-Systems (RAAS) (31). Die Wirkungen von ANP sind sehr vielfältig und betreffen im Wesentlichen das kardio-vaskuläre System, die Niere, das zentrale Nervensystem und das Endokrinum.

Kardiovaskuläres System:

ANP erhöht die Gefäßwandpermeabilität und führt zu einer Flüssigkeitsverschiebung vom intravaskulären zum extravaskulären Kompartiment (214). Sowohl am venösen als auch am arteriellen Schenkel des Gefäßbettes wirkt ANP vasodilatierend. Durch die Antagonisierung der vasokonstriktorischen Eigenschaften des Angiotensin II werden die venösen Kapazitätsgefäße dilatiert (107). Die Wirkung auf den arteriellen Schenkel beruht wahrscheinlich auf einer zentralen Blockade der sympathischen Gefäßinnervation. Die Reduktion des Blutdrucks führt dabei nicht zu einer Reflextachykardie, da ANP den Reflexbogen durch Sollwertverstellung von vagalen Afferenzen hemmt (175,218).

Renales System:

ANP führt zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate als Folge einer Vasodilatation der afferenten Arteriolen sowie einer Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen (122). Darüber hinaus relaxiert ANP die mesangialen Zellen, wodurch die effektive Filtrationsfläche vergrößert wird (184). Am kortikalen Abschnitt des Sammelrohres der Niere antagonisiert ANP die Wirkung von Vasopressins (44). Desweiteren inhibiert ANP die Angiotensin II vermittelte Salz- und Wasser-Reabsorption am proximalen Konvolut (72).

Zentrales Nervensystem und Endokrinum:

ANP wirkt sowohl direkt inhibierend auf die Reninsekretion in den Nieren, als auch auf die Aldosteronsekretion in den Nebennieren (85). Das ZNS spielt eine zentrale Rolle in der Kreislaufregulation. Vasopressorische Hormone wie Endothelin, Vasopressin und Norepinephrine sind in der Lage, die ANP-Sekretion in kultivierten hypothalamischen Neuronen zu stimulieren (78,114). ANP ist in der Lage die Vasopressinausschüttung aus der Hirnanhangdrüse zu inhibieren (61). Darüber hinaus führt ANP zu einer Abnahme des Durstes sowie des Salzappetits. In der Folge werden die renalen Wirkungen des ANP verstärkt (15).

In der Trauma-Gruppe kam es sowohl unter HA-Gabe als auch unter HES-Gabe zu einem signifikanten Anstieg der ANP-Plasmakonzentrationen. Zwischen den Volumengruppen

bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die Ursache des Konzentrationsanstieges könnte eine physiologische Reaktion gegenüber dem gesteigerten Volumenangebot darstellen. Darüber hinaus kann sie aber Folge der erhöhten Katecholamin-, Endothelin-1- und ADH-Konzentrationen sein, die zu einer Ausschüttung von ANP führen (78,110,182). In beiden Volumengruppen zeigten der ZVD und der PCWP als Indikatoren für eine Volumenbelastung keine signifikanten Unterschiede. Trotz vergleichbarer Vorlast- und ANP-Werte in der Trauma-Gruppe, nahm bei den HES-Patienten der Herzindex signifikant zu, während der periphere Widerstand signifikant abnahm.

Die ANP-Plasmakonzentrationen in der Sepsis-Gruppe waren über die ganze Meßperiode in beiden Volumengruppen über die Norm erhöht. Unter HA-Gabe zeigten die Sepsis-Patienten einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration gegenüber ihrem Ausgangswert sowie gegenüber den Patienten die eine HES-Gabe erhielten. Im Gegensatz dazu fand sich unter HES-Gabe ein kontinuierlicher Abfall der ANP-Konzentrationen, zum Messzeitpunkt (MZP) 5 war der Konzentrationsunterschied signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Bemerkenswert ist, dass der ZVD und der PCWP als Vorlastparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Volumengruppen zeigte. Ebenso wie in der Trauma-Gruppe kam es in der Sepsis-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des Herzindex und einem signifikanten Abfall des peripheren Widerstandes der mit HES behandelten Patienten. Die signifikant höheren ANP-Konzentrationen unter HA-Gabe in der Sepsis-Gruppe bei vergleichbarem ZVD und PCWP scheint eher ein Ausdruck einer schlechteren Mikrohämodynamik zu sein als auf einem unterschiedlichen Volumenangebot zu beruhen.

Diese Alterierung der Mikrozirkulation spiegelt sich in einem signifikanten Anstieg vasopressorischer Regulatoren wie ADH, Endothelin sowie der Katecholamine wieder. Der Anstieg der ANP-Konzentration könnte entweder als Folge einer direkten Stimulation der ANP-Sekretion durch die oben genannten Vasopressoren sein, oder als kompensatorische Gegenregulation des Körpers zur Herstellung einer Homöostase gewertet werden. In der Sepsis-Gruppe scheint der Volumenersatz mit HES bei günstigeren makrohämodynamischen Parametern und einem geringeren Anstieg des atrialen natriuretischen Peptides für den behandelten Patienten von Vorteil zu sein.

4.11 Adiuretin (ADH)/Vasopressin

ADH wird als Prohormon in den magnozellulären Kerngebieten des Nucleus supraopticus und des Nucleus paraventricularis hypothalami gebildet. Mittels eines axonalen Transports gelangt es in die Axonendigungen im Hypophysenhinterlappen, wo es durch Enzyme gespalten und als Nonapeptid in Form von Granula gespeichert wird (215). ADH spielt eine Schlüsselrolle in der Volumen- und Osmoregulation. Anstieg der Plasmaosmolarität, Hypovolämie und Hypotension führen zur Ausschüttung des Hormons (27,215). Aber auch Hypoxie, Azidose und Schmerz sowie erhöhte Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und Noradrenalin können die ADH-Ausschüttung induzieren (96,174,181).

Seine Hauptwirkungen entfaltet ADH an der Niere und dem Gefäßsystem. Es führt am Sammelrohr der Niere zu einer Permeabilitätszunahme für Wasser, am Gefäßsystem wirkt es vasokonstriktiv. Aufgrund dieser vasoaktiven Eigenschaften wird es im anglo-amerikanischen Sprachraum Vasopressin genannt. Die Wirkung von ADH erfolgt über zwei verschiedene Rezeptortypen, die V1- und V2-Rezeptoren (9). Der V1-Rezeptor ist G-Protein gekoppelt und führt letztlich über die Proteinkinase C zur Mobilisierung von intrazellulärem Calcium, was zur Kontraktion von glatten Muskelzellen führt (9). Die V2-Rezeptoren befinden sich vor allem an der basolateralen Seite der Sammelrohre in der Niere, vermittelt durch cAMP führt er zur Bildung des wasserkanalbildenden Proteins Aquaporin-2, wodurch die passive Wasserrückresorption ermöglicht wird (83).

Die Wirkung des ADH an den verschiedenen Organen ist stark von der Anzahl und Verteilung seiner Rezeptoren abhängig. An den Gefäßen der Haut, Skelettmuskulatur und des Pankreas kommt es zu einer starken Vasokonstriktion. Darüber hinaus verstärkt ADH die Wirkung anderer Vasopressoren wie Noradrenalin und Angiotensin II (128). Die Wirkung an den koronaren, mesenterialen und cerebralen Gefäßen ist dagegen nur schwach ausgeprägt (115,116). An den Lungengefäßen bewirkt es, wahrscheinlich durch NO vermittelt, sogar eine Vasodilatation (165).

Unter physiologischen Bedingungen trägt ADH nur wenig zur Konstanterhaltung des Blutdrucks bei, da die Erhöhung des peripheren Widerstandes durch ADH reflektorisch zu einer Abnahme der Herzfrequenz und damit zum Absinken des Blutdrucks führt. Dieses Phänomen ist auch bei anderen Vasopressoren bekannt. Ursächlich dafür ist wahrscheinlich eine Reizung von V1-Rezeptoren in der Area postrema. Dies führt zu einer Sollwertverstellung des Reflexbogens (118,198).

Im Zusammenhang mit starken Volumenverlusten oder Volumenumverteilungen, wie im Schock, trägt ADH über seine vasokonstriktorischen Eigenschaften maßgeblich zur Konstanthaltung der Zirkulation bei (28,77). So hatten Patienten, die erfolgreich reanimiert werden konnten, signifikant höhere ADH-Plasmakonzentrationen als Patienten, die verstarben (213). Während einer kardiopulmonalen Reanimation kommt es zu einer massiven Ausschüttung von ADH, wobei Plasmakonzentrationen von 50-200 pg/ml gemessen werden (Normalwert 1-3 pg/ml). Im Tierexperiment konnten während eines induzierten Schockzustandes Plasmakonzentrationen von 100 bis 1000 pg/ml gemessen werden (35,117).

In der vorliegenden Studie waren die ADH-Konzentrationen in der Trauma- sowie der Sepsis-Gruppe über den Normwert erhöht (Normalwert 1-3 pg/ml). In der Trauma-Gruppe kam es bei den HES Patienten zu einem signifikanten Abfall der ADH-Konzentrationen. In der Sepsis-Gruppe kam es ebenfalls bei den mit HES behandelten Patienten zu einem Abfall der ADH-Konzentrationen. Wir werteten erhöhte ADH-Konzentrationen als kompensatorischer Versuch des Körpers, durch Volumenkonservierung und Vasokonstriktion eine suffiziente Makro- bzw. Mikrozirkulation zu erhalten. Die Interpretation ist schwierig, da ADH sowohl Einfluss auf den Gefäßtonus als auch auf die Volumenkonservierung hat. Der Konzentrationsabfall des Vasopressors ADH wäre ein Zeichen für suffizientere Perfusion bei den mit HES behandelten Patienten. Es könnte aber auch ein Hinweis für ein höheres Volumenangebot in den mit HES behandelten Patientengruppen sein.

4.12 Endothelin

Yanagisha und Mitarbeitern gelang es erstmals im Jahre 1988 ein Peptid aus 21 Aminosäuren aus den Endothelzellen einer Schweineaorta zu isolieren und dessen Aminosäuresequenz aufzuklären. Das Peptid hatte starke vasokonstriktorische Eigenschaften und wurde Endothelin-1 genannt (217). Zur Zeit sind drei verschiedene Endotheline bekannt, die alle aus 21 Aminosäuren bestehen und sich nur in wenigen Aminosäuren unterscheiden (82).

Die Synthese von Endothelin-1 erfolgt hauptsächlich in den Endothelzellen von Gefäßwänden, die von Endothelin-2 im Darm und die von Endothelin-3 in der Lunge und im Zentralnervensystem (164). Ihre biologische Wirksamkeit entfalten die Endotheline über mindestens 2 Rezeptorentypen (ET_A und ET_B), die in verschiedenen Rezeptorsubtypen vorliegen (164,170). Die Plasmahalbwertszeit von Endothelin-1 beträgt nur 1-2 Minuten,

was wahrscheinlich durch die hohe Klärfähigkeit der Lunge für Endotheline bedingt ist (151,180). Die Sekretion von Endothelin erfolgt zu 80% in Richtung Gefäßwand, so daß nur ein kleiner Teil des Endothelins in den Kreislauf gelangt (204).

Die wesentliche Aufgabe des Endothelins ist die Regulation des Gefäßtonus (31,169). Es ist der bis heute stärkste bekannte Vasokonstriktor. An der venösen Seite des Gefäßsystems sind seine vasokonstriktorisches Eigenschaften 3-10 mal stärker als auf der arteriellen Seite (164). Am Herzen führt es zu einer koronaren Vasokonstriktion und zu einem reduzierten Herzminutenvolumen (49,111). Bei Sepsis-Patienten besteht eine negative Korrelation zwischen der Endothelin-1 Konzentrationen und dem Herzminutenvolumen (152). Das Gefäßsystem der Lunge zeigt ein vom Gefäßtonus abhängiges Verhalten auf die Zufuhr von Endothelin-1, darüber hinaus bewirkt es eine Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität (32,74). Am Darm wirkt Endothelin vasokonstriktorisches und induziert mukosale Ulzerationen (105,211). An der Leber reduziert Endothelin dosisabhängig den sinusoidalen Blutfluß (13). An der Niere reduziert Endothelin den renalen Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate (34,147,211). Die Wirkung am Gefäßsystem ist aber nicht nur rein vasokonstriktorisches: über einen Rezeptorsubtyp ET_{B1} kommt es zur Ausschüttung von NO und Prostacyclin und damit zu einer Vasodilatation (170).

Verschiedene physiologische Zustände sowie Mediatoren sind in der Lage die Endothelinsekretion zu beeinflussen. Hypoxie, $TNF-\alpha$, Endotoxin, Thrombin, Interleukin-1, $TGF-\beta$, Adrenalin, Angiotensin und Vasopressin sowie ein erniedrigter "shear stress" am Gefäß induzieren eine gesteigerte Endothelinsekretion. Prostacyclin, NO und ANP sind in der Lage, die Endothelinsekretion zu inhibieren (26,71,155,170).

In der Trauma-Gruppe zeigte sich keine über den Normwert erhöhte Konzentration. Signifikante Unterschiede zwischen den HES- und den HA-Patienten fanden wir nicht. Die Endothelinwerte in der Sepsis-Gruppe waren oberhalb des Normbereichs. Bei den mit HES behandelten Patienten kam es zu einem Abfall der Endothelinkonzentration: dieser war sowohl signifikant gegenüber dem Ausgangswert, als auch gegenüber der korrespondierenden Volumengruppe. Bei septischen Patienten konnte eine positive Korrelation zwischen Endothelin-Plasmakonzentration und der Morbidität sowie Mortalität der Patienten gefunden werden (152). Auch scheint das Endothelin ein sensibler Prognosefaktor für die Mortalität bei septischen Patienten zu sein (29). Endothelin hat über seine vasokonstriktiven Eigenschaften eine wichtige kompensatorische Funktion während der generalisierten Vasodilatation in der Sepsis (130). Diese vasokonstriktiven

Eigenschaften wirken sich zum Teil negativ auf die Perfusion verschiedener Organsysteme aus (177). So konnte über eine Antagonisierung der Endothelinwirkung eine Verbesserung der Organperfusion erreicht werden (97,130). In der Sepsis-Gruppe scheint daher der Volumenersatz mit HES für die behandelten Patienten vorteilhaft zu sein. Nur hier kommt es zu einem signifikanten Abfall des Vasopressors Endothelin. Wir werteten erhöhte Endothelinwerte als kompensatorischen Versuch zur Aufrechterhaltung der Organperfusion, eine Normalisierung der Werte würde indirekt für eine verbesserte Gewebsperfusion sprechen.

4.13 MEGX-Test zur Beurteilung der Leberfunktion

Traditionelle Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion wie die Gerinnungsfaktoren, Cholinesterase oder Albumin sind weitgehend von statischer und indirekter Natur. Auch kann die Aussagekraft solcher Parameter durch die exogene Gabe von Frischplasmen oder von Humanalbumin stark eingeschränkt werden. Eine direkte und dynamische Leberfunktionsprüfung ist mit dem MEGX-Test möglich. Im Jahre 1977 wiesen Forrest und Mitarbeiter erstmals daraufhin, daß die Metabolisierung von Lidocain bei chronisch Leberkranken beeinträchtigt ist (55). Im Jahre 1987 wurde der MEGX-Test als neuer Test zur Leberfunktionsdiagnostik eingeführt (145).

Als Testsubstanz wird Lidocain in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Lidocain wird in der Leber, Cytochrom-P450 vermittelt, durch eine oxidative N-Dealkylation in Monoethylglycinoxylidid metabolisiert. Die Metabolisierung ist hierbei insbesondere vom hepatischen Blutfluß abhängig, wird aber auch von der Metabolisierungskapazität der Leber beeinflusst (144). Schwere Leberfunktionsstörungen galten als Ausschlußkriterium für die vorliegende Studie, daher führten wir den MEGX-Test in der Annahme durch, dass die gemessenen MEGX-Konzentrationen im Wesentlichen von dem hepatischen Blutfluß abhängig sind.

Der MEGX-Test zeigt große interindividuelle Schwankungen. Gesunde Männer haben eine mittlere Serumkonzentration von 67 µg/l, Frauen haben eine Serumkonzentration von 49 µg/l. Ein einmaliger Messwert besitzt daher keine große Aussagekraft wohl aber der Verlauf von repetitiven Messungen (146).

Die Aussagekraft des MEGX-Tests ist in der vorliegenden Studie durch verschiedene Faktoren begrenzt. Sowohl Trauma- wie auch Sepsis-Patienten erhalten notwendigerweise verschiedene Medikamente, die einen Einfluss auf die Cytochrom P-450 Enzyme haben. So verursacht Rifampicin eine Induktion, Erythromycin und Ketoconazol hemmen den

Cytochrom P-450 Enzymkomplex (157,207). Auch haben orale Kontrazeptiva, Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol oder Antiepileptika einen Einfluß auf den Enzymkomplex (146). Zudem kann ein starker Einfluss auf die Lidocain-Metabolisierung durch die Beatmung auftreten. Eine Beatmung mit PEEP, wie sie bei vorbestehenden Lungentrauma oder einer pulmonalen Schädigungen im Rahmen eines ARDS zur Anwendung kommt, führt zu einer deutlichen Einschränkung der Leberdurchblutung sowie der Lidocain-metabolisierung (153).

Die MEGX-Konzentration zeigte Trauma-Gruppe einen nahezu unveränderten Verlauf. Signifikante Unterschiede waren nicht messbar. Die MEGX-Konzentrationen in der Sepsis-Gruppe waren niedriger als in der Trauma-Gruppe. In der Sepsis-Gruppe kam es sowohl unter HES-Gabe als auch unter HA-Gabe zu einem signifikanten Anstieg der MEGX-Konzentrationen. Der Anstieg der MEGX-Konzentrationen unter HES-Gabe erfolgte früher, darüber hinaus waren die gemessenen Konzentrationen signifikant höher als unter HA-Gabe.

Die deutlich erniedrigten MEGX-Konzentrationen in der Sepsis-Gruppe könnten als Ausdruck einer hepatischen Dysfunktion im Rahmen des inflammatorischen Geschehens gesehen werden. So können Endotoxin und Zellwandbestandteile von Bakterien zu einer Down-Regulierung der Cytochrom-Expression führen (81,127). Auch wenn das Outcome der mit HES behandelten Sepsispatienten nicht verbessert wurde, scheinen die mit HES behandelten Patienten von einem verbesserten hepatischen Blutfluss zu profitieren, der sich in signifikant erhöhten MEGX-Konzentration widerspiegelt. Dies wird durch eine Arbeit von Purcell und Mitarbeiter bestätigt die eine parallele Abhängigkeit der MEGX-Konzentration vom hepatischen Blutfluß und dem Sauerstoffangebot (DO_2) im Tiermodell nachweisen konnten (153).

5. Schlussfolgerungen

Patienten, die eine HES-Gabe erhielten, erzielten sowohl in der Trauma- als auch in der Sepsis-Gruppe günstigere Hämodynamische- und Oxygenationswerte. Ob dies Folge einer höheren Volumenzufuhr in den HES-Gruppen war, kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Dagegen sprach, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Vorlastwerte (ZVD, PCWP) zwischen den korrespondierenden Gruppen gab. Die signifikant höheren ANP-Spiegel unter HA-Gabe in der Sepsis-Gruppe würden sogar eher für eine größere Volumenzufuhr in dieser Gruppe sprechen.

Wir erklärten uns die günstigere Hämodynamik unter HES-Gabe über eine Verbesserung der Mikrozirkulation, wodurch der periphere Widerstand (SVR) abnahm und konsekutiv das Herzzeitvolumen (HZV) gesteigert wurde. Ursächlich für das gesteigerte Sauerstoffangebot unter HES-Gabe ist zum einen der günstigere Oxygenationsquotient ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), zum anderen das höhere HZV in dieser Gruppe, das mathematisch in die Berechnung des Sauerstoffangebotes (DO_2I) einfließt. Den Anstieg der Sauerstoffaufnahme (VO_2I) in den HES-Gruppen erklärten wir uns ebenfalls über eine Verbesserung der Mikrozirkulation, wodurch unzureichend perfundierte Gewebe wieder am Stoffwechselgeschehen teilnehmen und den Sauerstoffverbrauch steigern können.

Das Verhalten der Kreislaufregulatoren und deren Auswirkungen auf den Gesamtkreislauf sind schwierig zu interpretieren. Begründet liegt dies in der Komplexität der Interaktionen der verschiedenen vasoaktiven Substanzen untereinander. Auch kann nicht direkt von einer Blutgesamtkonzentration auf die lokalen Auswirkungen in den verschiedenen Organstromgebieten geschlossen werden. Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass es unter HA-Gabe zu einer deutlicheren Veränderung der Kreislaufregulatoren insbesondere der vasopressorischen Systeme (Endothelin, ADH, Katecholamine) kam, wahrscheinlich als Reaktion auf ein Perfusionsdefizit.

Ein wesentlicher Aspekt der Arbeit war es, dass in der Sepsis-Gruppe ein günstiger Einfluß auf die Perfusion des Hepatosplanchnikusgebiets durch HES erzielt werden konnte, was sich in den pHi-Werten und MEGX-Konzentrationen widerspiegelte. Unter HA-Gabe kam es, trotz ausreichender hämodynamischer Globalparameter, zu einem kritischen Abfall der pHi-Werte. Dies werteten wir als Hinweis, dass es trotz ausreichenden systemischen Sauerstoffangebots aufgrund von Mikrozirkulationsstörungen, zu einer partiellen Minderperfusion in verschiedenen Organstromgebieten kommen kann.

Aufgrund unserer Ergebnisse schlussfolgern wir, dass ein Volumenersatz mit HES bei Trauma-Patienten bei teils günstigeren hämodynamischen Parametern und vergleichbarem Einfluß auf die untersuchten Kreislaufregulatoren sowie auf die Perfusion im Hepatosplachnikusgebiet eine Alternative zum Volumenersatz mit HA darstellt.

In der Sepsis-Gruppe scheint der Volumenersatz mit HES bei günstigerem Einfluß auf Hämodynamik, die Kreislaufregulatoren und auf die Perfusion im Hepatosplachnikusgebiet dem Volumenersatz mit HA überlegen zu sein. Ob die beobachteten Ergebnisse Folge einer verbesserten Mikrozirkulation unter HES-Gabe ist müssen weitere Studien klären.

6. Zusammenfassung

Einführung und Fragestellung:

Im Rahmen einer Sepsis oder eines Polytraumas werden durch die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren und vasoaktiver Substanzen komplexe Störungen der Makro- und Mikrozirkulation sowie der endothelialen Integrität mit Flüssigkeitsverschiebungen vom intravasalen in den interstitiellen Raum induziert. Das Ziel der Studie war es zu klären, ob Hydroxyethylstärke (HES) bei diesen Patienten ein alternatives Volumenersatzmittel zu Humanalbumin (HA) darstellt. Das Volumenersatzmittel sollte nicht nur die (Makro-) Hämodynamik stabilisieren, sondern auch einen günstigen Einfluß auf die Mikrozirkulation haben, um eine suffiziente Organ- und Gewebepfusion zu gewährleisten. Daher wurde das Hauptaugenmerk der Studie nicht nur auf die hämodynamischen Globalparameter gelegt, sondern in Bezug gesetzt zu den Regulatoren der Mikrozirkulation sowie zur Perfusion im Hepatosplanchniskusgebiet.

Methodik:

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 60 Patienten prospektiv, randomisiert eingeschlossen. Hierbei wurden 30 polytraumatisierte sowie 30 Patienten, die aufgrund von postoperativen Komplikationen eine Sepsis entwickelten, unabhängig voneinander untersucht (Trauma-Gruppe: HES-Trauma [n=15], HA-Trauma [n=15] - Sepsis-Gruppe: HES-Sepsis [n=15], HA-Sepsis [n=15]). Die Patienten wurden in verschiedene Volumengruppen randomisiert. Sie erhielten entweder Hydroxyethylstärke (HES 10% 200.000/0.5) oder Humanalbumin (HA 20%). Die Datenerhebung erfolgte an sechs Messzeitpunkten (MZP). Der Ausgangswert (MZP 0) erfolgte nach Einschluss in die Studie, die fünf folgenden Messungen fanden jeweils im 24 stündlichen Abstand statt.

Zu allen Messzeitpunkten wurden neben der Hämodynamik und der Oxygenation folgende Parameter bestimmt: Antidiuretisches Hormons (ADH), atriales natriuretisches Peptid (ANP), Endothelin-1, 6-Keto-Prostaglandin-F₁α als stabiler Metabolit von Prostaglandin-I₂, sowie die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Serum. Die Messung der Leberfunktion erfolgte mittels des MEGX-Test, die Perfusion im Splanchnikusgebiet wurde über eine tonometrische pH-Bestimmung im Gastrointestinaltrakt (pHi) erfasst.

Ergebnisse:

Trauma-Gruppe:

Polytraumatisierte Patienten der HES-Gruppe zeigten sowohl zu den Ausgangswerten als auch gegenüber der HA-Gruppe einen Anstieg des Herzindex (CI), des Sauerstoffangebotsindex (DO_2I) und des Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I) bei gleichzeitigem Abfall des systemvaskulären Widerstandsindex (SVRI). Die Herzfrequenz (HF) und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) sowie der zentralvenöse Druck (ZVD) als Parameter der rechtsventrikulären Vorlast und der pulmonale kapilläre Verschußdruck (PCWP) als Maß für die linksventrikulären Vorlast zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Volumengruppen.

Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin fielen sowohl unter HES-Gabe als auch unter HA-Gabe signifikant ab, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen auftrat. Die Plasmakonzentrationen des vasopressorischen Endothelin-1, sowie des Vasodilatators 6-Keto-Prostaglandin- $\text{F}_{1\alpha}$ zeigten in beiden Gruppen einen nahezu unveränderten Verlauf, signifikante Unterschiede ergaben sich nicht. Die Konzentration des ANP zeigte sowohl unter HES-Gabe als auch unter HA-Applikation einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration, signifikante Differenzen zwischen den Gruppen ergaben sich nicht. Das antidiuretische Hormon zeigte unter HES-Gabe einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration gegenüber den Ausgangswerten, unter HA-Infusion blieb die Plasmakonzentration dagegen nahezu konstant.

Zu keinem Meßzeitpunkt fanden sich signifikante Unterschiede des gastralen pH-Wertes (pHi) und der Konzentrationen des MEGX-Tests zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

Sepsis-Gruppe:

Die untersuchten Sepsis-Patienten zeigten unter HES-Gabe sowohl zu den Ausgangswerten als auch gegenüber der HA-Gabe einen signifikanten Anstieg des Herzindex (CI), der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF), des Sauerstoffangebotsindex (DO_2I), der Sauerstoffaufnahmeindex (VO_2I), bei gleichzeitig signifikanten Abfall des systemvaskulären Widerstandsindex (SVRI). Die Herzfrequenz (HF) und der mittlere arterielle

Blutdruck (MAP) sowie der zentralvenöse Druck (ZVD) als Parameter der rechtsventrikulären Vorlast und der pulmonale kapilläre Verschußdruck (PCWP) als Maß für die linksventrikulären Vorlast zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Volumengruppen.

Die Plasmakonzentration von Adrenalin und Noradrenalin fielen unter HES-Gabe signifikant ab, unter HA kam es hingegen zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen, so dass sich auch signifikante Unterschiede zwischen den Volumenersatzmitteln ergaben. Die Plasmakonzentrationen von ADH und Endothelin-1 fielen unter HES-Gabe signifikant sowohl gegenüber den Ausgangswerten als auch gegenüber der HA-Gruppe ab. Die ANP-Plasmakonzentrationen stiegen unter HA-Gabe sowohl gegenüber dem Ausgangswert als auch gegenüber der HES-Gabe signifikant an. Unter HES-Gabe konnte ein Abfall der 6-Ketoprostaglandin- $F_{1\alpha}$ -Konzentration nachgewiesen werden. Dieser Abfall war sowohl gegenüber dem Ausgangswert als auch gegenüber der HA-Gruppe signifikant.

Die pHi-Werte zeigten unter HA-Gabe einen signifikanten Abfall im Vergleich zum Ausgangswert und zu den Patienten, die HES erhielten. Die MEGX-Konzentrationen stiegen in beiden Volumengruppen signifikant an. An drei Meßpunkten ergaben sich signifikant höhere Konzentrationen unter HES-Gabe.

Schlußfolgerungen:

Hydroxyethylstärke stellt bei Trauma-Patienten einen alternativen Volumenersatz zu Humanalbumin dar, während bei Sepsis-Patienten Hydroxyethylstärke aufgrund der günstigeren Hämodynamik und Oxygenierung, der geringeren Alteration der vasopressorischen Regulatoren-Systeme sowie einer besseren Splanchnikusdurchblutung und Leberfunktion, Humanalbumin sogar überlegen zu sein scheint.

7. Summary

Objective:

The optimal volume replacement strategy in the critically ill is not yet determined. Both trauma and sepsis, induce a release of inflammatory mediators and vasoactive substances. This may lead to alterations of macro- and microcirculation and may impair the endothelial integrity with fluid displacement in the interstitial space. The choice of volume replacement should not only guarantee sufficient systemic hemodynamics, but should also improve the microcirculation to avoid organ and tissue ischemia. The aim of this study was to clarify whether volume replacement with hydroxyethylstarch (HES) is an alternative to human albumin (HA). Various hemodynamic parameters were monitored and miscellaneous regulators of the cardiovascular system were analysed. Furthermore the hepatosplanchnic perfusion was assessed.

Methods:

According to a randomized sequence, 30 trauma patients and 30 sepsis patients (secondary to surgery) received either HES 10% or HA 20 % (Trauma-Group: HES-trauma [n=15], HA-trauma [n=15] / Sepsis-Group: HES-sepsis [n=15], HA-sepsis [n=15]).

Daily measurements were performed over the next five days after admission to the intensive care unit. Hemodynamic/oxygen variables were assessed by a pulmonary artery catheter, gastric intramucosal pH (pHi) was measured by tonometry for assessing splanchnic perfusion, and the **monoethylglycinexylidide** (MEGX)-test was used to assess liver function. Plasma levels of atrial natriuretic peptid, endothelin-1, epinephrine, norepinephrine, vasopressin, and 6-keto-prostaglandin-F1a were measured from arterial blood samples.

Results:

Trauma-Group:

There were no significant differences between HES- and HA-treated patients with regard to systemic hemodynamics (Heart Rate [HR], Mean Arterial Pressure [MAP], Pulmonary Artery Wedge Pressure [PCWP] and Central Venous Pressure [CVP]). Despite the fact there were no differences in the preload (PCWP, CVP), HES-patients showed significant improvements in Cardiac Index (CI), Oxygen delivery Index (DO₂I), and Oxygen Consumption Index (VO₂I) not only to baseline measurements, but also to the HA-group. In addition, a significant decrease for Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) in the HES treated patients was found.

Plasma levels of epinephrine and norepinephrine decreased significantly in both volume groups. Plasma levels of endothelin-1 and 6-keto-prostaglandin- $F_{1\alpha}$ remained almost unchanged. The plasma levels of ANP increased significantly in both volume groups. Plasma levels of vasopressin decreased significantly in the HES-treated patients with significant differences to the HA-treated patients. No significant changes in pHi-values and MEGX plasma concentrations were found throughout the study and between the volume groups.

Sepsis-Group:

No significant differences between HES- and HA-treated patients with regard to Heart Rate (HR), Mean Arterial Pressure (MAP), Pulmonary Artery Wedge Pressure (PCWP), and Central Venous Pressure (CVP) were found. Despite the fact there were no differences found in preload (PCWP,CVP), HES-patients showed a significant improvement in Cardiac Index (CI), the Oxygen delivery Index (DO_2I), the Oxygen Consumption Index (VO_2I) and Right Ventricular Ejection Fraction (RVEF) not only to the baseline measurements, but also to the HA-group. In addition, a significant decrease for Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) in the HES-treated patients was seen.

Plasma levels of epinephrine and norepinephrine decreased significantly in the HES-treated patients. In contrast, a significant increase in HA-treated patients was found. Plasma levels of vasopressin, endothelin-1 and 6-keto-prostaglandin- $F_{1\alpha}$ decreased significantly in the HES-treated patients showing significant differences to the HA-group. Plasma levels of ANP increased significantly in the HA-treated patients with significant differences compared to the HES-treated patients. pHi-values decreased significantly in the HA-treated patients with significant differences in the HES-treated patients. MEGX plasma concentrations increased significantly in both volume groups. This increase was detected earlier for the HES-treated patients showing significant differences to the HA-treated patients.

Conclusion:

Based on these results, it can be concluded that volume replacement with hydroxyethyl-starch (HES) in trauma-patients is an alternative to human albumin (HA). In sepsis-patients, volume replacement with HES appears to be superior to HA-treatment: HES-treated patients showed better hemodynamics and oxygenation, less alteration of the macro- and microcirculation regulators, better splanchnic perfusion and liver function.

8. Literaturverzeichnis

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74
2. **Adams HA, Michels R, Hempelmann G.** Indications for the use of human albumin in anesthesia and intensive care medicine. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993;28:66-74
3. **Adams HA, Piepenbrock S, Hempelmann G.** Volume replacement solutions-pharmacology and clinical use. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:2-17
4. **Antonsson JB, Boyle CC, Kruithoff KL, Wang HL, Sacristan E, Rothschild HR, Fink MP.** Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol* 1990;259:G519-G23
5. **Arfors K.** Pharmacological characteristics of artificial colloids. In: Haljamäe H et al. (Hrsg.) Plasma Volume Support. Bailliere Tindal; London 1997:15-49.
6. **Asfar P, Kerkeni N, Labadie F, Gouello JP, Brenet O, Alquier P.** Assessment of hemodynamic and gastric mucosal acidosis with modified fluid versus 6% hydroxyethyl starch: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 2000;26:1282-7
7. **Baele P.** Plasma and Albumin. In: Baron JF (Hrsg.) Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion. R and L -Editions Medicales; Paris 2000: 95-113.
8. **Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB.** The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187-96
9. **Barberis C, Mouillac B, Durroux T.** Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol* 1998;156:223-9
10. **Baron JF.** Pharmacology of Crystalloids and Colloids. In: Baron JF (Hrsg.) Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion. R and L-Editions Medicales; Paris 2000:123-37
11. **Baue AE.** Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? *Arch Surg* 1997;132:703-7
12. **Bauer M.** The physiopathology of sepsis. Current concepts. *Anaesthesist* 1996;45:312-22
13. **Bauer M, Zhang JX, Bauer I, Clemens MG.** ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. *Am J Physiol* 1994;267:G143-G9

14. **Beale R.** VO₂ and DO₂ during cardiogenic shock and infection. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996;31:S22-5
15. **Blackburn RE, Samson WK, Fulton RJ, Stricker EM, Verbalis JG.** Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. *Am J Physiol* 1995;269:R245-R51
16. **Boldt J.** Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002;6:52-9
17. **Boldt J.** Volumenersatz beim kritisch kranken Intensivpatienten. In: Boldt J et al.(Hrsg.) Volumenersatztherapie. Thieme; Stuttgart 2001:171-87
18. **Boldt J.** Volumenersatz in der Intensivmedizin. In: Boldt J et al. (Hrsg.) Aktuelle Perspektiven in der Volumenerstztherapie. Uni-Med Verlag; Bremen 2002:87-98
19. **Boldt J, von Bormann B, Kling D, Borner U, Mulch J, Hempelmann G.** Colloid osmotic pressure and extravascular lung water following extracorporeal circulation. *Herz* 1985;10:366-75
20. **Boldt J, Zickmann B, Rapin J, Hammermann H, Dapper F, Hempelmann G.** Influence of volume replacement with different HES-solutions on microcirculatory blood flow in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:432-8
21. **Bone HG, Sielenkamper A, Booke M.** Oxygen delivery in sepsis. After 10 years more questions than answers. *Anaesthetist* 1999;48:63-79
22. **Bone RC.** The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69
23. **Bone RC.** Sepsis syndrome. New insights into its pathogenesis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:793-805
24. **Bone RC.** Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24:163-72
25. **Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA.** Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43
26. **Boulanger C, Luscher TF.** Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990;85:587-90
27. **Bourque CW, Oliet SH, Richard D.** Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:231-74
28. **Brackett DJ, Schaefer CF, Wilson MF.** The role of vasopressin in the maintenance of cardiovascular function during early endotoxin shock. *Adv Shock Res* 1983;9:147-56

29. **Brauner JS, Rohde LE, Clausell N.** Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha: early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:305-13
30. **Brun-Buisson C.** The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S64-74
31. **Busse R.** Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: Schmidt R et al. (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. Springer; Berlin 1997:498-565
32. **Cassin S, Kristova V, Davis T, Kadowitz P, Gause G.** Tone-dependent responses to endothelin in the isolated perfused fetal sheep pulmonary circulation in situ. *J Appl Physiol* 1991;70:1228-34
33. **Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P.** Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2
34. **Clavell AL, Burnett JC, Jr.** Physiologic and pathophysiologic roles of endothelin in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:66-72
35. **Cowley AW, Jr., Switzer SJ, Guinn MM.** Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circ Res* 1980;46:58-67
36. **Cox CS, Jr., Brennan M, Allen SJ.** Impact of hetastarch on the intestinal microvascular barrier during ECLS. *J Appl Physiol* 2000;88:1374-80
37. **Davies MG, Hagen PO.** Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-35
38. **de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H.** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28:89-94
39. **de Wit C, Bolz SS, Pohl U.** Interaction of endothelial autacoids in microvascular control. *Z Kardiol* 2000 ;89.Suppl 9 :IX /113-6;89
40. **Dhainaut JF, Lanore JJ, de Gournay JM, Huyghebaert MF, Brunet F, Villemant D, Monsallier JF.** Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1988;14 Suppl 2:488-91
41. **Dieterich HJ.** Colloids in intensive care. *Anaesthesist* 2001;50:54-68
42. **Dieterich HJ, Nohe B, Rothmund A.** Human albumin-safety and tolerance. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999;34:778-81
43. **Dietrich W.** The effect of colloid volume substitution on blood coagulation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:266-8
44. **Dillingham MA, Anderson RJ.** Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 1986;231:1572-3

-
45. **Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vetere L, Hernandez MS, Fernandez S, Gutierrez G.** Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19:1037-40
 46. **Dörner K.** Klinisch-chemische Analytik. In: Dörner K et al. (Hrsg.) Klinische Chemie, Enke; Stuttgart 1992:14-39
 47. **Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR.** Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation. *Br J Anaesth* 1997;78:684-9
 48. **Evans T, Carpenter A, Kinderman H, Cohen J.** Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock* 1993;41:77-81
 49. **Ezra D, Goldstein RE, Czaja JF, Feuerstein GZ.** Lethal ischemia due to intracoronary endothelin in pigs. *Am J Physiol* 1989;257:H339-H43
 50. **Falk JL, Rackow EC, Weil MH.** Colloid and crystalloid fluid resuscitation. *Acute Care* 1983;10:59-94
 51. **Fiddian-Green RG.** Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance. *Br J Anaesth* 1995;74:591-606
 52. **Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM, Jr.** Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. *J Surg Res* 1982;33:39-48
 53. **Fink MP.** Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:491-9
 54. **Foley EF, Borlase BC, Dzik WH, Bistrian BR, Benotti PN.** Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial. *Arch Surg* 1990;125:739-42
 55. **Forrest JA, Finlayson ND, Adjepon-Yamoah KK, Prescott LF.** Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease. *Br Med J* 1977;1:1384-7
 56. **Fresenius K.** HAES-steril Wissenschaftliche Produktinformation. Fresenius AG; 1999
 57. **Frey L.** Frühphase der Sepsis- Bestimmung des pHi. In: Hartenauer U et al.(Hrsg.) Sepsis in der Frühphase. MMV Medizin Verlag; München 1995:27-39
 58. **Frey L, Kesel K.** Significance of perfusion of the gastrointestinal tract in shock. *Anaesthesist* 2000;49:446-50
 59. **Funk W, Baldinger V.** Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995;82:975-82
 60. **Gaskill HV, Sirinek KR, Levine BA.** Prostacyclin increases gastric mucosa blood flow via cyclic AMP. *J Surg Res* 1982;33:140-5

-
61. **Gerstberger R, Schutz H, Luther-Dyroff D, Keil R, Simon E.** Inhibition of vasopressin and aldosterone release by atrial natriuretic peptide in conscious rabbits. *Exp Physiol* 1992;77:587-600
 62. **Golub R, Sorrento JJ, Jr, Cantu R, Jr, Nierman DM, Moideen A, Stein HD.** Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1994;22:613-9
 63. **Goris RJ.** MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 1996;20:418-21
 64. **Grauer MT, Woessmer.** Adverse Effect of Synthetic Colloids on Coagulation In: Baron JF. (Hrsg.) Transfusion Medicine and Alternatives to Blood Transfusion. R and J-Editions Medicales; Paris 2000:138-50
 65. **Grotz M, Regel G, Bastian L, Weimann A, Neuhoﬀ K, Stalp M, Tscherne H.** The intestine as the central organ in the development of multiple organ failure after severe trauma--pathophysiology and therapeutic approaches. *Zentralbl Chir* 1998;123:205-17
 66. **Grundmann R, Heistermann S.** Postoperative albumin infusion therapy based on colloid osmotic pressure. A prospectively randomized trial. *Arch Surg* 1985;120:911-5
 67. **Gutierrez G.** Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 1991;19:619-26
 68. **Gutierrez G, Bismar H, Dantzker DR, Silva N.** Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20:451-7
 69. **Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J.** Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-9
 70. **Gutkowska J, Bonan R, Roy D, Bourassa M, Garcia R, Thibault G, Genest J, Cantin M.** Atrial natriuretic factor in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139:287-95
 71. **Hanehira T, Kohno M, Yoshikawa J.** Endothelin production in cultured vascular smooth muscle cells--modulation by the atrial, brain, and C-type natriuretic peptide system. *Metabolism* 1997;46:487-93
 72. **Harris PJ, Thomas D, Morgan TO.** Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987;326:697-8
 73. **Hassan S, Pickles H.** Epoprostenol (prostacyclin, PGI₂) increases apparent liver blood flow in man. *Prostaglandins Leukot Med* 1983;10:449-54

-
74. **Helset E, Kjaeve J, Hauge A.** Endothelin-1-induced increases in microvascular permeability in isolated, perfused rat lungs requires leukocytes and plasma. *Circ Shock* 1993;39:15-20
 75. **Henrich WL.** The endothelium-a key regulator of vascular tone. *Am J Med Sci* 1991;302:319-28
 76. **Hjemdahl P.** Catecholamine measurements by high-performance liquid chromatography. *Am J Physiol* 1984;247:E13-20
 77. **Hock CE, Su JY, Lefer AM.** Role of AVP in maintenance of circulatory homeostasis during hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1984;246:H174-H9
 78. **Huang W, Lee D, Yang Z, Copolov DL, Lim AT.** Norepinephrine stimulates immunoreactive (ir) atrial natriuretic peptide (ANP) secretion and pro-ANP mRNA expression from rat hypothalamic neurons in culture: effects of alpha 2-adrenoceptors. *Endocrinology* 1992;130:2426-8
 79. **Hussain SF, Drew PJ.** Acute renal failure after infusion of gelatins. *BMJ* 1989;299:1137-8
 80. **Huttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H.** Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:417-23
 81. **Igonin AA, Armstrong VW, Shipkova M, Kukes VG, Oellerich M.** The monoethylglycinexylidide (MEGX) test as a marker of hepatic dysfunction in septic patients with pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2000 Nov.;38(11):1125-8
 82. **Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, Masaki T.** The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2863-7
 83. **Inoue T, Nonoguchi H, Tomita K.** Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct. *Cardiovasc Res* 2001;51:470-80
 84. **Jung F, Waldhausen P, Mrowietz C, Spitzer S, Kiesewetter H, Wenzel E.** Hemorheologic, micro- and macrocirculatory effects of an infusion of 500 ml of 6% medium molecular weight hydroxyethyl starch (Haes 200,000/0.5). *Infusionstherapie* 1989;16:148-54
 85. **Kalra PR, Anker SD, Coats AJ.** Water and sodium regulation in chronic heart failure: the role of natriuretic peptides and vasopressin. *Cardiovasc Res* 2001 Aug 15;51(3):495-509
 86. **Kapiotis S, Quehenberger P, Eichler HG, Schwarzingen I, Partan C, Schneider B, Lechner K, Speiser W.** Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin. *Crit Care Med* 1994;22:606-12

87. **Kaplan SS, Park TS, Gonzales ER, Gidday JM.** Hydroxyethyl starch reduces leukocyte adherence and vascular injury in the newborn pig cerebral circulation after asphyxia. *Stroke* 2000;31:2218-23
88. **Kim PK, Deutschman CS.** Inflammatory responses and mediators. *Surg Clin North Am* 2000;80:885-94
89. **Kimball SR, Horetsky RL, Jefferson LS.** Hormonal regulation of albumin gene expression in primary cultures of rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1995;268:E6-14
90. **Klonoff-Cohen H, Barrett-Connor EL, Edelstein SL.** Albumin levels as a predictor of mortality in the healthy elderly. *J Clin Epidemiol* 1992;45:207-12
91. **Knichwitz G, Brussel T.** Intramucosal pCO₂ measurement as gastrointestinal monitoring. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32:479-87
92. **Kohler H, Zschiedrich H, Clasen R, Linfante A, Gamm H.** The effects of 500 ml 10% hydroxyethyl starch 200/0.5 and 10% dextran 40 on blood volume, colloid osmotic pressure and renal function in human volunteers (author's transl). *Anaesthesist* 1982;31:61-7
93. **Kohler H, Zschiedrich H, Linfante A, Appel F, Pitz H, Clasen R.** The elimination of hydroxyethyl starch 200/0.5, dextran 40 and oxypolygelatine (author's transl). *Klin Wochenschr* 1982;60:293-301
94. **Kolb E.** Various recent findings concerning the formation, mechanism of action and significance of atrial natriuretic peptides (atriopeptins). *Z Gesamte Inn Med* 1990;45:365-9
95. **Kone BC.** Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 2001 Aug 15;51(3):429-41
96. **Kovacs L, Robertson GL.** Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:859-75
97. **Krejci V, Hildebrand LB, Erni D, Sigurdsson GH.** Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:203-10
98. **Krieter H, Bruckner UB, Kefalianakis F, Messmer K.** Does colloid-induced plasma hyperviscosity in haemodilution jeopardize perfusion and oxygenation of vital organs? *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:236-44
99. **Kumle B, Boldt J, Piper S, Schmidt C, Suttner S, Salopek S.** The influence of different intravascular volume replacement regimens on renal function in the elderly. *Anesth Analg* 1999;89:1124-30
100. **Kuschinsky W.** In: Deetjen P et al.(Hrsg.) Physiologie des Menschen. Urban&Schwarzenberg; München 1992

101. **Lackner FX, Graninger W, Ilias W, Panzer S, Schulz E.** Preoperative autologous blood donation, effect of hydroxyethyl starch on the reticuloendothelial system and opsonins. *Infusionstherapie* 1990;17:276-9
102. **Landow L, Andersen LW.** Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:626-39
103. **Larsen R.** SIRS-Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994;29:36-7
104. **Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L.** Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:301-10
105. **Lazaratos S, Kashimura H, Nakahara A, Fukutomi H, Osuga T, Urushidani T, Miyauchi T, Goto K.** Gastric ulcer induced by submucosal injection of ET-1: role of potent vasoconstriction and intraluminal acid. *Am J Physiol* 1993;265:G491-G8
106. **LeBlanc MH, Huang M, Vig V, Patel D, Smith EE.** Glucose affects the severity of hypoxic-ischemic brain injury in newborn pigs. *Stroke* 1993;24:1055-62
107. **Lee RW, Gay RG, Goldman S.** Atrial natriuretic peptide reverses angiotensin-induced venoconstriction in dogs. *Am J Physiol* 1989;257:H1062-H7
108. **Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H.** Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342:248-9
109. **Leibold WC, Lucas CE, Ledgerwood AM, Mammen EF, Denis R, Grabow D, Staricco RJ.** Effect of albumin resuscitation on canine coagulation activity and content. *Ann Surg* 1983;198:630-3
110. **Leppaluoto J, Ruskoaho H.** Endothelin peptides: biological activities, cellular signalling and clinical significance. *Ann Med* 1992;24:153-61
111. **Lerman A, Hildebrand FL, Jr, Aarhus LL, Burnett JC, Jr.** Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation* 1991;83:1808-14
112. **Levick J.** Rezeptoren, Reflexe und zentrale Steuerung des Herz-Kreislauf-Systems. In: Levick J et al.(Hrsg.) Physiologie des Herz-Kreislaufsystem. UTB für Wissenschaft; Heidelberg 1998:34-330
113. **Levick J.** Steuerung der Blutgefäßweite. In: Levick J et al. (Hrsg.) Physiologie des Herz-Kreislaufsystem. UTB für Wissenschaft; Heidelberg 1998:238-74
114. **Levin ER, Isackson PJ, Hu RM.** Endothelin increases atrial natriuretic peptide production in cultured rat diencephalic neurons. *Endocrinology* 1991;128:2925-30

115. **Liard JF.** Cardiovascular effects of vasopressin: some recent aspects. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 1986;8 Suppl 7:S61-5.:S61-S5
116. **Liard JF, Deriaz O, Schelling P, Thibonnier M.** Cardiac output distribution during vasopressin infusion or dehydration in conscious dogs. *Am J Physiol* 1982;243:H663-H9
117. **Lindner KH, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG.** Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 1996;75:145-50
118. **Luk J, Ajalo I, Wong V, Wong J, Chang D, Chou L, Reid IA.** Role of V1 receptors in the action of vasopressin on the baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol* 1993;265:R524-R9
119. **Luscher TF.** Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung* 1990;168 Suppl:27-34
120. **Margarson MP, Soni N.** Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998;53:789-803
121. **Marik PE.** Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993;104:225-9
122. **Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M.** Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473-6
123. **Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz KF, Hecker H, Sumpelmann R, Rueckoldt H, Leuwer M.** Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002;28:629-35
124. **Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I.** Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-10
125. **Mazer CD.** Calcium and stunned myocardium. *J Card Surg* 1993;8:329-31
126. **McCluskey A, Thomas AN, Bowles BJ, Kishen R.** The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia* 1996;51:724-7
127. **McKindley DS, Boulet J, Sachdeva K, Wang P, Chichester C.** Endotoxic shock alters the pharmacokinetics of lidocaine and monoethylglycinexylidide. *Shock* 2002;17:199-204
128. **Medina P, Noguera I, Aldasoro M, Vila JM, Flor B, Lluch S.** Enhancement by vasopressin of adrenergic responses in human mesenteric arteries. *Am J Physiol* 1997;272:H1087-H93

-
129. **Meier-Hellmann A, Hannemann L, Reinhart K.** Assessing the pH value of gastric mucosa with tonometry--general practice and potential clinical value. *Zentralbl Chir* 1994;119:193-7
 130. **Mitaka C, Hirata Y, Yokoyama K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K.** Pathologic role of endothelin-1 in septic shock. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31 Suppl 1:233-5
 131. **Miyata A, Kangawa K, Toshimori T, Hatoh T, Matsuo H.** Molecular forms of atrial natriuretic polypeptides in mammalian tissues and plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:248-55
 132. **Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR.** An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5
 133. **Moore FA.** The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:449-53
 134. **Moore FA, Moore EE.** Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995;75:257-77
 135. **Moran M, Kapsner C.** Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1987;317:150-3
 136. **Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ.** Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* 1994;77:1507-18
 137. **Muller-Werdan U.** Acute septic cardiomyopathy. *Internist (Berl)* 1998;39:467-78
 138. **Müller-Werdan U, Schuster HP.** Abriß der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie In: Schuster HP et al. (Hrsg.) Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Springer; Berlin 2000:25-72
 139. **Myers SI, Small J.** Prolonged hemorrhagic shock decreases splanchnic prostacyclin synthesis. *J Surg Res* 1991;50:417-20
 140. **Mythen MG, Webb AR.** Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994;20:99-104
 141. **Neuhof H.** Schock In: Lasch HG et al. (Hrsg.) Lehrbuch der Internistischen Intensivtherapie. Schattauer; Stuttgart, New York 1997:281-334
 142. **Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR.** The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85:599-610
 143. **Nitsch E.** Volume replacement with artificial colloids. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:255-60

-
144. **Oellerich M, Armstrong VW.** The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *Ther Drug Monit* 2001;23:81-92
 145. **Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B, Lamesch P, Pichlmayr R, Raith H, Scheruhn M.** Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:845-53
 146. **Oellerich M, Schutz E, Polzien F, Ringe B, Armstrong VW, Hartmann H, Burdelski M.** Influence of gender on the monoethylglycinexylidide test in normal subjects and liver donors. *Ther Drug Monit* 1994;16:225-31
 147. **Oishi R, Nonoguchi H, Tomita K, Marumo F.** Endothelin-1 inhibits AVP-stimulated osmotic water permeability in rat inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1991;261:F951-F6
 148. **Opie LH.** Role of calcium and other ions in reperfusion injury. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5 Suppl 2:237-47
 149. **Parrillo JE.** Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7
 150. **Penfield W.** Invasives hämodynamisches Monitoring. In: Mario P et al. (Hrsg.). Das ICU Buch. Urban&Schwarzenberg; München 1994:95-106
 151. **Pernow J, Hemsén A, Lundberg JM.** Tissue specific distribution, clearance and vascular effects of endothelin in the pig. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:647-53
 152. **Pittet JF, Morel DR, Hemsén A, Gunning K, Lacroix JS, Suter PM, Lundberg JM.** Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 1991;213:261-4
 153. **Purcell PN, Branson RD, Schroeder TJ, Davis K, Jr, Johnson DJ.** Monoethylglycinexylidide production parallels changes in hepatic blood flow and oxygen delivery in lung injury managed with positive end-expiratory pressure. *J Trauma* 1992;33:482-6
 154. **Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP.** The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23
 155. **Razandi M, Pedram A, Rubin T, Levin ER.** PGE2 and PGI2 inhibit ET-1 secretion from endothelial cells by stimulating particulate guanylate cyclase. *Am J Physiol* 1996;270:H1342-H9
 156. **Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H.** Pattern of organ failure following severe trauma. *World J Surg* 1996;20:422-9

-
157. **Reichel C, Skodra T, Nacke A, Spengler U, Sauerbruch T.** The lignocaine metabolite (MEGX) liver function test and P-450 induction in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:535-9
 158. **Reithmann C, Hallstrom S, Pilz G, Kapsner T, Schlag G, Werdan K.** Desensitization of rat cardiomyocyte adenylyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline-treated patients with septic shock. *Circ Shock* 1993;41:48-59
 159. **Rensing H, Bauer M.** [Multiple organ failure. Mechanisms, clinical manifestations and treatment strategies]. *Anaesthesist* 2001;50:819-41
 160. **Ring J, Messmer K.** Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-9
 161. **Rose S, Marzi I.** Pathophysiology of polytrauma. *Zentralbl Chir* 1996;121:896-913
 162. **Rothhammer A.** Tissue oxygenation: physiological and pathophysiologic aspects in intensive care. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33 Suppl 2:S54-9
 163. **Rozich JD, Paul RV.** Acute renal failure precipitated by elevated colloid osmotic pressure. *Am J Med* 1989;87:359-60
 164. **Rubanyi GM, Polokoff MA.** Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994;46:325-415
 165. **Russ RD, Walker BR.** Role of nitric oxide in vasopressinergic pulmonary vasodilatation. *Am J Physiol* 1992;262:H743-H7
 166. **Saldanha J, Minor P.** Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol* 1996;93:714-9
 167. **Samsel RW, Nelson DP, Sanders WM, Wood LD, Schumacker PT.** Effect of endotoxin on systemic and skeletal muscle O₂ extraction. *J Appl Physiol* 1988;65:1377-82
 168. **Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U.** Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70
 169. **Schiffrin EL.** Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995;25:1135-43
 170. **Schiffrin EL, Touyz RM.** Vascular biology of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32 Suppl 3:S2-13
 171. **Schildt B, Bouveng R, Sollenberg M.** Plasma substitute induced impairment of the reticuloendothelial system function. *Acta Chir Scand* 1975;141:7-13

172. **Schlag G, Redl H.** Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996;20:406-10
173. **Schottmüller H.** Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1914;31:257
174. **Schrier RW, Berl T, Anderson RJ.** Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;236:F321-F32
175. **Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC.** Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988;255:R6-13
176. **Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG.** Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr* 1988;66:752-9
177. **Sharma AC, Singh G, Gulati A.** Decompensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J Trauma* 2002;53:531-6
178. **Shatney CH, Chaudry IH.** Hydroxyethylstarch administration does not depress reticuloendothelial function or increase mortality from sepsis. *Circ Shock* 1984;13:21-6
179. **Shoemaker WC, Schluchter M, Hopkins JA, Appel PL, Schwartz S, Chang PC.** Comparison of the relative effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation. *Am J Surg* 1981;142:73-84
180. **Sirvio ML, Metsarinne K, Saijonmaa O, Fyhrquist F.** Tissue distribution and half-life of 125I-endothelin in the rat: importance of pulmonary clearance. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:1191-5
181. **Sklar AH, Schrier RW.** Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983;63:1243-80
182. **Sonnenberg H.** Mechanisms of release and renal action of atrial natriuretic factor. *Acta Physiol Scand Suppl* 1990;591:80-7:80-7
183. **Standl T.** Albumin. In: Boldt J et al. (Hrsg.) Volumenersatztherapie. Thieme; Stuttgart 2001:39-61
184. **Stockand JD, Sansom SC.** Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997;29:971-81
185. **Strauss RG, Stansfield C, Henriksen RA, Villhauer PJ.** Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion* 1988;28:257-60
186. **Strubelt O, Younes M, Li Y.** Protection by albumin against ischaemia- and hypoxia-induced hepatic injury. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:280-4

187. **Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H.** C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-70
188. **Suttorp N, Galanos C, Neuhof H.** Endotoxin alters arachidonate metabolism in pulmonary endothelial cells. *Am J Physiol* 1987;253:C384-C90
189. **Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y.** The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2001 ;51:489-94
190. **Takakura K, Taniguchi T, Muramatsu I, Takeuchi K, Fukuda S.** Modification of alpha1 -adrenoceptors by peroxynitrite as a possible mechanism of systemic hypotension in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:894-9
191. **Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, Hariri RJ, Fahey TJ, Zentella A, Albert JD, et al.** Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234:470-4
192. **Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG.** An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258-68
193. **Treib J, Haass A, Pindur G.** Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78:974-83
194. **Treib J, Haass A, Schimrigk K.** European hydroxyethyl starch: a safe and inexpensive alternative to albumin. *Anesth Analg* 1997;85:709
195. **Trentz O, Oestern HJ, Hempelmann G, Kolbow H, Sturm J, Trentz OA, Tscherne H.** Criteria for the operability of patients with multiple injuries (author's transl). *Unfallheilkunde* 1978;81:451-8
196. **Ueda S, Sudoh T, Fukuda K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H.** Identification of alpha atrial natriuretic peptide [4-28] and [5-28] in porcine brain. *Biochem.Biophys.Res.Communic.* 1987;149:1055-62
197. **Ullrich V, Zou MH, Bachschmid M.** New physiological and pathophysiological aspects on the thromboxane A(2)-prostacyclin regulatory system. *Biochim Biophys Acta* 2001;1532:1-14
198. **Undesser KP, Hasser EM, Haywood JR, Johnson AK, Bishop VS.** Interactions of vasopressin with the area postrema in arterial baroreflex function in conscious rabbits. *Circ Res* 1985;56:410-7
199. **Vane JR, Botting RM.** Pharmacodynamic profile of prostacyclin. *Am J Cardiol* 1995;75:3A-10A
200. **Vanhoutte PM, Mombouli JV.** Vascular endothelium: vasoactive mediators. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39:229-38

201. **Vincent JL.** Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you.
Crit Care Med 1997;25:372-4
202. **Vogt N, Brinkmann A, Georgieff M.** The effect of HES, dextran and gelatin on kidney function. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33:268-70
203. **Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner KH, Georgieff M.** Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996;83:262-8
204. **Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ, Schneider B, Waldhausl W, Binder BR.** Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;267:16066-8
205. **Waldhausen P, Kieseewetter H, Leipnitz G, Scielny J, Jung F, Bambauer R, von Blohn G.** Hydroxyethyl starch-induced transient renal failure in preexisting glomerular damage. *Acta Med Austriaca* 1991;18 Suppl 1:52-5
206. **Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A.** The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 2000;407:1-15
207. **Wang JS, Backman JT, Wen X, Taavitsainen P, Neuvonen PJ, Kivisto KT.** Fluvoxamine is a more potent inhibitor of lidocaine metabolism than ketoconazole and erythromycin in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1999;85:201-5
208. **Webb AR, Moss RF, Tighe D, Mythen MG, al-Saady N, Joseph AE, Bennett ED.** A narrow range, medium molecular weight pentastarch reduces structural organ damage in a hyperdynamic porcine model of sepsis. *Intensive Care Med* 1992;18:348-55
209. **Weil MH, Henning RJ, Puri VK.** Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Crit Care Med* 1979;7:113-6
210. **Weiss C.** Funktionen des Blutes In: Schmidt R et al. (Hrsg.) Physiologie des Menschen. Springer; Berlin 1997:411-47
211. **Weitzberg E, Ahlborg G, Lundberg JM.** Long-lasting vasoconstriction and efficient regional extraction of endothelin-1 in human splanchnic and renal tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:1298-303
212. **Wen FQ, Watanabe K, Tanaka H, Yoshida M.** Cytokines and lipopolysaccharide enhance basal and thrombin-stimulated production of PGI₂ by cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;56:185-92
213. **Wenzel V, Lindner KH.** Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as a lifesaving vasopressor. *Cardiovasc Res* 2001;51:529-41

-
214. **Wijeyaratne CN, Moulton PJ.** The effect of alpha human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:343-6
 215. **Wuttke W.** Endokrinologie. In: Schmidt R et al. (Hrsg.) Physiologie des Menschen. Springer; Berlin 1997:370-406
 216. **Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, Yano F, Takenaka M, Imai E, Noguchi T, Tanaka T, Kamada T, Ueda N.** Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol* 1992;263:C397-404
 217. **Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5
 218. **Yang RH, Jin HK, Wyss JM, Chen YF, Oparil S.** Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 1992;19:198-205.
 219. **Zadobrych E.** The clinical picture and therapy of septic shock. *Anaesthesist* 1993;42:657-71
 220. **Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, Popilakis SJ, Sachdev R, Chauhan P, Freeman HP, King TC.** Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. *Arch Surg* 1990;125:930-4

9. Anhang

9.1 Meßdaten tabellarisch

Gruppe	MZP0	MZP1	MZP2	MZP3	MZP4	MZP5
--------	------	------	------	------	------	------

Antidiuretisches Hormon (pg/ml)

HES-Trauma	5,11±2,02	5,06±1,97	3,87±1,73+	4,03±1,7+	4,02±1,66+	3,06±1,6*+
HA-Trauma	5,38±1,94	5,26±2,01	5±2,13	5,21±1,76	5,46±1,95	5,93±2,21
HES-Sepsis	5,33±1,58	3,88±1,8*+	2,87±1,46*+	3,01±1,01*+	2,35±1*+	2,34±0,93*+
HA-Sepsis	5,48±2,08	5,5±1,88	5,57±1,39	5,84±1,66	4,99±1,66	4,56±1,44

Adrenalin (pg/ml)

HES-Trauma	590±201	507±222	471±199	408±187*	377±156*	401±201*
HA-Trauma	630±195	485±181	431±201	389±199*	342±159*	356±180*
HES-Sepsis	1079±399	1352±405	2065±664*	1387±401	660±301*	627±233*
HA-Sepsis	1014±401	1682±609*	2165±710*	2331±702*+	1332±555*+	1312±490*+

ANP (pg/ml)

HES-Trauma	87,2±28,2	139,4±24,4*	138,3±31,2*	126,2±25,2*	133,5±20,4*	101,2±19,1
HA-Trauma	88,5±23,2	129,3±26,1*	130,2±35,2*	128,5±31*	128,9±28,8*	103,1±23,2
HES-Sepsis	166,6±30,2	180±35,3	159,1±33,2	158,2±25,2	144,2±26,1	131,3±28,8
HA-Sepsis	159,2±31,2	224,4±38,9*+	215,5±38,9*+	192±38,2*+	194,2±36,4*+	187,9±36,3*+

Apache II

HES-Trauma	18,7±2,4	17,5±2	17,4±2,6	17,3±3	16,1±2+	16±2,8+
HA-Trauma	18,2±2,7	18,5±2,4	18,9±3,4	18,4±3,2	19,2±2,7	19,6±2,4
HES-Sepsis	20,1±4,2	21,2±3,2	21,4±6,3	19,8±5,1	18±2,3+	16,4±1,9+
HA-Sepsis	20,3±3,2	26,2±4,2	25,3±2,4	24,5±2,7	23,6±1,9	22,5±3,2

CI (l/min/m²)

HES-Trauma	3,75±0,4	4,7±0,8*+	4,64±0,5*+	4,9±0,9*+	4,91±0,8*+	4,88±0,6
HA-Trauma	3,95±0,7	4,26±0,8	4,13±0,8	4,66±0,8	4,28±0,8	4,24±0,8
HES-Sepsis	4,17±0,6	5,61±0,8*+	5,51±0,8*+	5,65±0,8*+	5,96±0,9*+	5,83±0,7*+
HA-Sepsis	3,99±0,7	4±0,7	3,89±0,6	3,93±0,8	3,95±0,8	3,81±0,9

DO₂I (ml/min/m²)

HES-Trauma	522±90	650±101*+	680±116*+	695±107*+	752±104*+	755±111*+
HA-Trauma	566±98	586±107	573±104	544±117	630±105	628±105
HES-Sepsis	626±99	845±111*+	811±83*+	832±105*+	869±105*+	857±84*+
HA-Sepsis	598±104	536±95	499±108	547±107	562±117	558±112

Endothelin (pg/ml)

HES-Trauma	3,64±1,31	3,32±1,01	2,61±1,04	2,5±1,04	2,73±0,83	3,07±0,94
HA-Trauma	3,36±1,01	3,39±1,22	3,27±1,11	3,93±1,18	3,39±1,68	3,45±0,99
HES-Sepsis	6,07±1,99	5,14±1,77	4,96±1,3+	3,69±1,09+	3,19±1,42*+	3,06±1,45*+
HA-Sepsis	4,95±1,82	5,92±1,92	6,75±1,7	6,06±2,04	5,3±1,96	5,13±1,81

* = p<0,05 Unterschied zum Ausgangswert, + = p<0,05 Unterschied zwischen den Gruppen

Gruppe	MZP0	MZP1	MZP2	MZP3	MZP4	MZP5
--------	------	------	------	------	------	------

HR (min⁻¹)

HES-Trauma	99±15	102±14	98±13	104±14	101±14	100±13
HA-Trauma	105±15	98±15	99±15	97±15	100±15	98±14
HES-Sepsis	111±11	95±16	106±12	103±11	109±8	106±12
HA-Sepsis	105±15	103±15	108±15	98±15	105±15	102±14

MAP (mmHg)

HES-Trauma	80±10	85±7	88±8	85±11	82±10	85±12
HA-Trauma	81±12	81±10	80±11	86±10	86±12	82±13
HES-Sepsis	80±11	84±12	80±11	85±8	83±15	83±10
HA-Sepsis	78±12	79±11	77±15	83±13	86±13	81±13

MEGX (pg/ml)

HES-Trauma	55±19,2	62,4±18,8	64,6±20,1	64,5±15,7	57,5±18	55,4±16,5
HA-Trauma	59,9±21,9	54,5±16,6	53,4±16,6	56,6±22,2	56±16,3	56,9±16
HES-Sepsis	29,3±14,3	33,5±15,5	47,9±14,9*+	49,5±18,9*+	49,4±8,9*+	49,6±14,5*
HA-Sepsis	27±12,3	24,9±12,7	33,3±16,6	34,4±13,3	44±13,1*	48,7±15,2*

Noradrenalin (pg/ml)

HES-Trauma	450±109	308±141	320±121	290±101*	196±69*	244±78*
HA-Trauma	463±122	333±150	353±119	332±122	188±99*	214±88*
HES-Sepsis	798±198	828±188	908±218	455±155*+	317±144*+	409±201*+
HA-Sepsis	813±203	999±288	966±233	830±205	902±201	1102±330*

Oxygenationsquotient (paO₂/FiO₂)

HES-Trauma	261±67	338±89*+	318±68*+	309±80*	305±78*	344±91*
HA-Trauma	271±99	253±83	251±99	270±103	255±97	261±93
HES-Sepsis	221±70	285±90*+	292±78*+	298±88*+	312±59*+	299±94*+
HA-Sepsis	227±66	212±76	196±90	215±86	196±86	232±91

PAP (mmHg)

HES-Trauma	25±3	27±5	26±6	26±6	25±6	25±4
HA-Trauma	26±4	27±5	28±5	28±6	26±5	24±4
HES-Sepsis	29±3	28±4	29±3	29±4	29±3	28±3
HA-Sepsis	28±4	30±6	29±4	30±4	29±4	29±3

PCWP (mmHg)

HES-Trauma	12±3	16±4	16±3	16±3	16±4	15±3
HA-Trauma	13±2	17±4	15±4	15±4	15±3	15±2
HES-Sepsis	12±3	16±2	15±2	16±3	16±2	15±2
HA-Sepsis	13±2	16±2	16±4	17±3	16±3	16±3

phi

HES-Trauma	7,33±0,14	7,46±0,16	7,36±0,11	7,36±0,1	7,4±0,12	7,35±0,12
HA-Trauma	7,4±0,12	7,44±0,19	7,45±0,2	7,36±0,19	7,38±0,16	7,39±0,11
HES-Sepsis	7,45±0,14	7,46±0,11	7,42±0,17+	7,41±0,13+	7,5±0,11+	7,42±0,12+
HA-Sepsis	7,42±0,12	7,37±0,12	7,18±0,09*	7,18±0,1*	7,15±0,12*	7,2±0,08*

* = p<0,05 Unterschied zum Ausgangswert, + = p<0,05 Unterschied zwischen den Gruppen

Gruppe	MZP0	MZP1	MZP2	MZP3	MZP4	MZP5
--------	------	------	------	------	------	------

6-Keto-Prostaglandin-F_{1α} (pg/ml)

HES-Trauma	60±18	68±12	65±15	70±13	70±14	68±12
HA-Trauma	67±22	67±11	62±13	61±14	66±14	60±15
HES-Sepsis	112±25	98±21	103±25	80±20	47±15*+	50±12*+
HA-Sepsis	102±22	99±20	118±21	87±19	78±22	80±20

RVEDVI (ml/kg)

HES-Trauma	100±14	114±25	119±22	112±21	112±17	111±23
HA-Trauma	99±22	120±27	115±17	114±23	118±18	117±21
HES-Sepsis	119±23	133±23*	132±26*	137±23*	138±36*	140±26*
HA-Sepsis	111±20	119±22	117±17	125±22	128±27	130±29

REF (%)

HES-Trauma	38±4	40±5	40±3	42±3	42±4	41±5
HA-Trauma	37±5	39±4	38±4	38±5	40±4	39±5
HES-Sepsis	33±4	40±4*+	40±4*+	42±3*+	40±3*+	40±4*+
HA-Sepsis	34±5	33±6	30±5	32±5	33±4	30±5

RVESVI (ml/kg)

HES-Trauma	63±15	76±23	72±15	65±14	66±13	67±14
HA-Trauma	65±16	79±22	72±15	71±12	71±14	70±13
HES-Sepsis	79±16	80±18	81±18	81±19	81±19	81±18
HA-Sepsis	75±13	82±20	78±13	84±17	86±20	86±19

VO₂I (ml/min/m²)

HES-Trauma	137±23	158±36*+	159±33*	166±37*+	182±33*+	179±37*+
HA-Trauma	140±24	147±34	148±37	143±34	157±30	158±39
HES-Sepsis	154±28	201±36*+	211±33*+	205±39*+	199±28*+	202±20*+
HA-Sepsis	148±22	150±39	148±31	161±34	155±33	156±32

SVRI (dyn*sec/cm⁵/m²)

HES-Trauma	1513±170	1390±208*	1288±189*	1284±269*	1216±236*	1210±213*
HA-Trauma	1489±248	1364±290	1384±291	1381±200	1340±277	1340±244
HES-Sepsis	1252±251	1024±220*+	984±193*+	1001±224*+	971±198*+	998±224*+
HA-Sepsis	1392±233	1362±253	1406±340	1541±297	1514±277	1487±371

ZVD (mmHg)

HES-Trauma	10±4	13±4	14±2	14±4	14±3	15±4
HA-Trauma	11±4	13±3	14±5	15±4	14±4	16±3
HES-Sepsis	12±3	15±3	15±2	15±3	14±3	15±3
HA-Sepsis	12±3	14±2	15±2	14±3	15±3	14±3

* = p<0,05 Unterschied zum Ausgangswert, + = p<0,05 Unterschied zwischen den Gruppen

9.2. Legende und Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon/Vasopressin
ADP	Adenosin-diphosphat
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
APACH	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ATP	Adenosin-triphosphat
BNP	brain natriurectic peptid
BSA	Body Surface Area/Körperoberfläche
cGMP	Cyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index/Herzindex
CO	Cardiac Output/Herzzeitvolumen
CVP	Central Venous Pressure/zentraler Venendruck
DO ₂ I	Oxygen Delivery Index/Sauerstoffangebotsindex
DS	Degree of Substitution/Substitutionsgrad
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EDVI	Enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat/packed red blood cells
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	hour/Stunde
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
HES	Hydroxyethylstärke
HK	Hämatokrit
HPLC	high performance liquid chromatography/ Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HF	Herzfrequenz
Hrsg.	Herausgeber
HZV	Herzzeitvolumen
IE	Internationale Einheiten
ISS	Injury Severity Score
Kg	Kilogramm
COP	colloid osmotic pressure
L	Liter
NAD	Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid
NADH	Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid reduzierte Form
M	Meter
MAP	mean arterial pressure/mittlerer arterieller Druck
MEGX	Monoethylglycinoxylidid-Test
Mn	arithmetisches Zahlenmittel der Gewichte
MOV	multiple Organversagen

MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MS	molare substitution/molare Substitution
NO	Stickstoffmonoxid/ Endothelium Derived Relaxing Factor
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
PRBC	packed red blood cells / Erythrozytenkonzentrat
pHi	Gastraler pH-Wert
PAP	pulmonary artery pressure/Pulmonalarterieller Druck
PCWP	pulmocapillary wedge pressure /pulmonalkapillärer Verschlussdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIA	Radioimmunoassay
RES	Retikuloendotheliales System
Sec	Sekunde
SIRS	systemic inflammatory response syndrom
SVI	stroke volume index/Schlagvolumenindex
SVRI	systemic vascular resistance index/systemischer Widerstandsindex
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TK	Thrombozytenkonzentrat
VO ₂ I	Sauerstoffaufnahmeindex
ZVD	Zentralvenöser Druck

10. Nachwort

Mein Dank gilt:

Herr Prof. Dr. J. Boldt für die Überlassung des Themas meiner Dissertation sowie für die praktische Unterstützung und wissenschaftliche Beratung bei der Durchführung der Untersuchungen und Auswertung der Ergebnisse.

Herr Dr. Pabst für die statistische Beratung bei der Planung und Auswertung der vorliegenden Arbeit.

Frau Dr. K.D. Röhm, Dr. S.N. Piper und Dr. T.A. Schöllhorn für den Ansporn, die Geduld, die Hilfestellungen und das zuverlässige Korrekturlesen.

Meinen Eltern und meinem Bruder für Alles.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Papsdorf
 Vorname: Michael

 Geburtsdatum: 16.08.1969
 Geburtsort: Gießen

 Eltern: Alwin Rudolf Papsdorf
 Anneliese Papsdorf, geb. Döring

 Staatsangehörigkeit: deutsch

 Familienstand: ledig

Ausbildung:

1976-1980 Grundschule Alten-Buseck

 1980-1986 Gesamtschule Großen-Buseck

 1986-1989 Gesamtschule Ost in Gießen (Abitur 06/1989)

 1989-1990 Wehrdienst in Wetzlar

 1990-1991 Studium der Biologie an der Justus-Liebig Universität in Gießen

 3/1991 Beginn des Medizinstudiums an der Justus-Liebig Universität in Gießen

 9/1993 Ärztliche Vorprüfung in Gießen

 3/1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Gießen

 4/1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Gießen

 11/1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Gießen

 1/2000 Beginn der Arbeit als Arzt im Praktikum an der
 Klinik für Anästhesiologie des Klinikums Ludwigshafen

 6/2001- Tätigkeit als Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie
 des Klinikums Ludwigshafen (Direktor: Prof. Boldt)